



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Scienze Veterinarie

Corso di laurea magistrale in Medicina Veterinaria

Neoplasie del tubo digerente nel cane e nel gatto:

osservazioni cliniche su 64 casi (2005-2015)

Relatori

Dott.ssa Veronica Marchetti

Candidato

Aurora Aprigliano

Dott. Alessio Pierini

Anno accademico 2014-2015

*Ai miei genitori,
per il loro amore e sostegno in tutti questi anni.*

INDICE

<u>Riassunto analitico</u>	7
----------------------------------	---

<u>Abstract</u>	8
-----------------------	---

Capitolo 1.

1.1 ESOFAGO.....	10
------------------	----

1.1.1 Incidenza e fattori di rischio.....	11
1.1.2 Comportamento biologico.....	12
1.1.3 Segni clinici.....	15
1.1.4 Diagnosi.....	17
1.1.5 Terapia.....	19
1.1.6 Prognosi.....	22
1.1.7 Comparazione con umana.....	23

1.2 STOMACO.....	24
------------------	----

1.2.1 Incidenza e fattori di rischio.....	25
1.2.2 Comportamento biologico.....	27
1.2.3 Segni clinici.....	36
1.2.4 Diagnosi.....	36
1.2.5 Terapia.....	40
1.2.6 Prognosi.....	44
1.2.7 Comparazione con umana.....	46

1.3 INTESTINO.....	51
1.3.1 Incidenza e fattori di rischio.....	52
1.3.2 Comportamento biologico.....	54
1.3.3 Segni clinici.....	68
1.3.4 Diagnosi.....	69
1.3.5 Terapia.....	73
1.3.6 Prognosi.....	77
1.3.7 Comparazione con umana.....	81

Capitolo 2.

Obiettivo dello studio.....	84
-----------------------------	----

Capitolo 3.

Materiali e metodi.....	85
-------------------------	----

Capitolo 4.

Risultati.....	88
4.1 Esofago.....	88
4.2 Neoplasie nel cane.....	90
4.2.1 Stomaco.....	91
4.2.2 Intestino.....	96
4.2.2.1 Piccolo intestino.....	96
4.2.2.2 Grosso intestino.....	103
4.3 Neoplasie nel gatto.....	113

Capitolo 5.

Discussioni.....	121
5.1 Esofago.....	121
5.2 Stomaco.....	121
5.3 Intestino.....	127
5.3.1 Neoplasie enteriche nel cane.....	127
5.3.1.1 Neoplasie benigne.....	127
5.3.1.2 Neoplasie maligne.....	128
5.3.2 Neoplasie enteriche nel gatto.....	133
5.4 Limiti dello studio.....	138

Capitolo 6.

Conclusioni.....	139
------------------	-----

<u>Bibliografia</u>	141
---------------------------	-----

<u>Ringraziamenti</u>	151
-----------------------------	-----

Neoplasie del tubo digerente nel cane e nel gatto: valutazioni cliniche su 64 casi (2005-2015)

Parole chiave: neoplasia, tumore, cane, gatto, esofago, stomaco, intestino.

Obiettivo dello studio: effettuare una valutazione epidemiologica della popolazione con neoplasia gastroenterica (esofago, stomaco e intestino); valutare la presenza di valori clinici e clinico-patologici tipici in corso di queste patologie.

Materiali e metodi: studio retrospettivo di casi di cani e gatti con diagnosi istologica e/o citologica presso l'ospedale didattico veterinario *Mario Modenato* e presso una clinica privata presente sul territorio dall'anno 2005 all'anno 2015. Di tutti i casi sono stati valutati il segnalamento, la storia clinica, gli esami di laboratorio, la diagnostica per immagini, la terapia e l'eventuale follow-up.

Risultati: Sono stati reclutati 64 casi tra cui: 2 neoplasie esofagee, 9 neoplasie gastriche, 11 neoplasie enteriche nel gatto e 42 neoplasie enteriche nel cane. A livello gastrico (solo nella razza canina) l'istotipo maggiormente rappresentato è l'adenocarcinoma (5/9), a livello enterico nel gatto si ha prevalenza di linfoma (7/11), anche nel piccolo intestino nel cane si ha prevalenza di linfoma (7/14), nel grosso intestino si presentano 10/28 neoplasie benigne di cui 7/10 rappresentate da polipi rettali e delle neoplasie maligne l'istotipo maggiormente rappresentato è l'adenocarcinoma (7/18).

Conclusioni: Si tratta di patologie rare che colpiscono soprattutto animali adulti-anziani prevalentemente di sesso maschile (ad eccezione del gatto). I segni clinici e le alterazioni di laboratorio sono aspecifici, l'ecografia risulta il mezzo diagnostico più utile. La localizzazione tra piccolo e grosso intestino influenza i segni clinici, mentre gli altri parametri (di laboratorio, ecografiche o prognosi) sono influenzati dall'istotipo.

Alimentary tract neoplasia in dogs and cats: clinical evaluation in 64 cases (2005-2015)

Keywords: neoplasia, tumors, dog, cat, esophagus, stomach, intestine.

Objective: The aim of this study was to investigate the epidemiologic characteristic of the population with gastrointestinal tumors (esophagus, stomach and intestine); to evaluate the presence of clinical and clinicopathological values characteristic of these neoplasia.

Material and Methods: retrospective study including dogs and cats affected by gastroenteric neoplasia and with histological and/or cytological diagnosis. Clinical history, CBC (*Count Blood Cell*) and biochemistry, imaging diagnostic, therapy and follow-up were collected from the all cases.

Results: 64 cases were recruited; 2 esophageal neoplasia, 9 gastric neoplasia, 11 intestinal neoplasia in cats and 42 intestinal neoplasia in dogs. The most common gastric tumor is adenocarcinoma (5/9); the most common intestinal tumors in cats is lymphoma (7/11); there are 10/28 benign neoplasia in the large intestine and 7/10 polypoid lesions. The malignant tumors are adenocarcinoma in the most part of the cases.

Conclusions: Gastrointestinal tumors are rare in dogs and cats, particularly in older subjects and male. Clinical signs and laboratory abnormalities are aspecific. The clinical signs are influenced by localisation between small and big intestine, while the others evaluations are influenced by the histotype.

CAPITOLO 1

I tumori del tratto gastroenterico sono relativamente rari, si ha un'incidenza minima dello 0,5 % a livello esofageo, aumenta a livello gastrico arrivando all' 1 % e si ha l'incidenza massima in sede intestinale in cui raggiunge il 10% di tutte le neoplasie di cane e gatto.

I soggetti maggiormente colpiti sono animali adulti-anziani e da vari studi si evidenzia una predisposizione nei soggetti di sesso maschile e appartenenti a razze pure (verranno poi descritte in seguito), ad eccezione dei tumori esofagei in cui non è stata valutata alcuna predisposizione di sesso o razza.

1.1. ESOFAGO

L'esofago è un condotto muscolomembranoso, che interviene nel meccanismo della deglutizione. Esso si porta dalla faringe allo stomaco, dove sbocca per mezzo del cardias, percorrendo quindi il collo, la cavità toracica e, per breve tratto, quella addominale.

L'origine decorre nel collo, dorsalmente alla trachea, in vicinanza del rachide. Nella metà caudale del collo si sposta a sinistra e attraversa l'apertura craniale del torace. Una volta raggiunto il mediastino torna dorsalmente alla trachea dove supera la base del cuore passando a destra dell'aorta. Raggiunge infine la cavità addominale passando il diaframma attraverso lo iato esofageo per poi terminare con il cardias nello stomaco.

In base al suo decorso l'esofago può essere schematicamente suddiviso in porzione cervicale (accolta nella parte ventrale del collo) porzione toracica e porzione addominale.

Strutturalmente l'esofago è costituito, dall'esterno verso il lume, dalla tonaca avventizia, dalla tonaca muscolare, dalla sottomucosa e dalla mucosa.

L'esofago in un cane di media taglia è lungo circa 30 cm, è largo e assai dilatabile avendo un calibro in condizioni di riposo di 2-2,5 cm e può raggiungere durante la deglutizione

un valore pari al triplo. La tonaca muscolare è interamente formata da fibre muscolari striate. La presenza di ghiandole esofagee è estesa lungo tutto il decorso dell'organo. La mucosa, provvista di muscularis mucosae si trova soltanto nel terzo distale, presentando ghiandole cardiali in vicinanza della faringe e nella parte terminale.

Nel gatto si presentano differenze, in quanto, il condotto esofageo è lungo circa 16 cm, la sua tonaca muscolare inizia a presentare cellule muscolari lisce a partire dal mediastino craniale e ne è completamente costituita. La sottomucosa presenta ghiandole esofagee soltanto nella prima metà della parte cervicale e la muscularis mucosae è presente per tutta la lunghezza dell'esofago.

1.1.1. INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

I tumori esofagei rappresentano in medicina veterinaria una problematica modesta dal punto di vista numerico, in quanto l'incidenza è molto bassa, meno dello 0,5% di tutti i tumori in entrambe le specie in studio.

Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori maligni accompagnati da elevata mortalità. Si possono sviluppare lungo tutto l'esofago, anche se particolarmente coinvolta la parte intratoracica.

I soggetti maggiormente interessati sono gli anziani, senza una particolare predisposizione di sesso o razza.

A differenza della medicina umana in cui si hanno numerosi fattori predisponenti, in medicina veterinaria, l'unico fattore predisponente di rilievo è l'infezione da *Spirocerca lupi* nel cane, la cui presenza può portare allo sviluppo di sarcoma esofageo secondario, studiato per la prima volta negli anni '50 (Seibold et al.1955) confermato successivamente da numerosi studi.

1.1.2. COMPORTAMENTO BIOLOGICO

Come già accennato precedentemente i tumori esofagei sono in predominanza di carattere maligno, determinando sia infiltrazione che ulcerazione del tessuto, inoltre hanno elevato tasso metastatico dato dal fatto che sia mucosa che sottomucosa presentano ricca rete linfatica intraesofagea favorendo così la diffusione delle cellule neoplastiche in senso longitudinale lungo il percorso dell'organo. Sono inoltre frequenti le metastasi a distanza che si hanno soprattutto per diffusione linfatica ai linfonodi regionali. Meno frequenti sono le metastasi ematogene con sede epatica e polmonare.

Si riporta di seguito la tabella di classificazione dei tumori esofagei di cane e gatto redatta dalla World Health Organization nell'anno 2003.

Tumori epiteliali	-Benigni	Papilloma squamoso
	-Maligni	Carcinoma squamocellulare Adenocarcinoma Carcinoma adenosquamoso
Tumori neuroendocrini	-Maligni	Carcinoide
Tumori mesenchimali	-Benigni	Fibroma Leiomioma Rabdomioma
	-Maligni	Leiomiosarcoma Rabdomiosarcoma Fibrosarcoma Osteosarcoma extrascheletrico Sarcoma associato a S.lupi
Tumori ematopoietici e tessuti correlati	-Maligni	Linfoma Plasmocitoma
Secondari (paraesofagei, da neoplasie vicine per contiguità)	-Maligni	Tumori timici Tumori tiroidei Tumori della base del cuore Tumori gastrici

(modificato da Head et al.2003)

Uno dei tumori maligni più frequenti a livello esofageo è il carcinoma a cellule squamose (SCC, *squamous cell carcinoma*). E' un tumore molto invasivo, origina dalle cellule di rivestimento della mucosa esofagea e tende a crescere all'interno del lume, formando stenosi e causando una sintomatologia ostruttiva, molto evidente sin dalle fase iniziali della malattia. Nel gatto è l'istotipo più frequente e si ha prevalenza nelle femmine con localizzazione nel terzo medioesofageo (Ettinger et al.2005).

L'adenocarcinoma, prende origine dalle ghiandole presenti a livello di sottomucosa deputate alla produzione di muco, presenti in corrispondenza dell'ultimo tratto esofageo o anche da epitelio andato incontro a metaplasia ghiandolare.

Per quanto riguarda il sarcoma esofageo secondario a *Spirocerca lupi* nel cane è stata rilevata un'associazione dell'1-1,5% tra le due condizioni patologiche. Questo tipo di tumore si sviluppa soprattutto a livello di esofago toracico caudale.

La distribuzione del nematode è diffusa in tutto il mondo, ma le aree in cui l'infestazione rappresenta un problema medico sono le zone tropicali e subtropicali, in particolare Israele, Grecia, Turchia, India, Pakistan e gli Stati Uniti del sud (Van Der Merwe et al.2008). Colpisce soprattutto cani randagi o quelli che più facilmente possono venire in contatto con i coleotteri portatori del parassita. La spirocercosi è un'infestazione sostenuta dal nematode *Spirocerca lupi* lungo 30-80 mm, che vive nell'esofago, nello stomaco, nella parete dell'aorta e nei linfonodi.

L'ospite intermedio (coleottero coprofago) ingerisce le uova del nematode con le feci, all'interno dello stesso ospite si ha la schiusa delle uova con liberazione delle larve che passano in altri ospiti che fungono da veicoli (rettili, uccelli, ratti e altri piccoli mammiferi) e infine nel cane nel quale le larve migrano nello stomaco per raggiungere le sedi sopra elencate.

Attraverso le arterie raggiungono l'aorta toracica da cui migrano dopo qualche settimana nel sottostante esofago dove maturano a vermi adulti nella sottomucosa e perforano l'epitelio. Le larve si incistano nel nuovo ospite dando origine inizialmente ad un granuloma che evolve poi lentamente in senso maligno (fibrosarcoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma). I noduli sono costituiti da una spessa parete di tessuto di granulazione, che racchiude una cavità poliloculata in cui si trovano numerosi

parassiti misti ad essudato purulento formando così il granuloma da spirocerca (Marcato 2008).

Oltre ai granulomi esofagei possono essere presenti lesioni aortiche e vertebrali, legate alla migrazione del parassita. Le metastasi sono frequenti e tipicamente si hanno a carico di polmoni e linfonodi bronchiali.

L'esofago può anche essere sede di lesioni neoplastiche secondarie, si può avere raggiungimento dell'organo per contiguità da parte di tumori timici, tiroidei, tumori della base del cuore e gastrici.

I tumori benigni come leiomioma e polipi adenomatosi sono estremamente rari.

1.1.3. SEGNI CLINICI

In un paziente affetto da neoplasia esofagea il primo segno clinico notato dal proprietario è l'odinofagia, quindi dolore alla deglutizione. Successivamente si manifestano disfagia, ptialismo, alitosi vomito e progressiva perdita di peso, in caso di ostruzione causata da massa neoplastica caudale il sintomo più frequente è il rigurgito (Arnell et al.2013).

Non è raro il riscontro di polmonite ab ingestis.

Uno studio retrospettivo del 2004 definisce i segni clinici più comuni in caso di sarcoma esofageo secondario a Spirocercosi. Lo studio è stato condotto su 17 casi con un'età compresa tra i 4 e i 12 anni.

Nel 70% dei casi si tratta di pazienti di sesso femminile e la maggior parte di questi appartenente a taglia medio grande con un peso medio di 25 kg (range: 12-40 kg). Nel 50% dei casi si tratta di soggetti meticci.

I segni clinici riscontrati nello studio sono:

-Vomito/rigurgito (94%);

- Letargia/depressione (59%);
- Anoressia (41%)
- Piressia con T rettale > 39,5 °C (41%);
- Perdita di peso (35%);
- Melena, rigonfiamento zona sottomandibolare, mucose pallide (29%);
- Scialorrea (24%);
- Tosse, segni neurologici ed ematemesi (18%).

Le alterazioni ematologiche e emato-biochimiche riscontrate nello studio sono:

- Leucocitosi (82% di cui l'86% neutrofilia assoluta);
- Anemia (47% di cui 63% microcitica ipocromica).

Durante lo studio vengono effettuate indagini radiografiche in 15 cani e vengono evidenziate le seguenti alterazioni:

- in 13 casi su 15 si evidenziano masse nella parte caudale del torace, in un unico caso si rende evidente una massa a livello gastrico;
- In 12 casi su 15 si hanno segni radiografici di spondilite toracica nel tratto T6-T12;
- In un unico caso si rendono radiograficamente evidenti mineralizzazioni a livello di aorta;
- In 3 casi su 15 si riscontra osteopatia ipertrofica.

Successivamente si prosegue con un'indagine endoscopica (effettuato sullo stesso numero di pazienti) in cui si evidenziano le alterazioni riportate qui di seguito:

- nel 100% dei casi si presenta una massa di diametro variabile, da 4 a 10 cm che protrude nella mucosa provocando ostruzione parziale del lume esofageo;
- nel 50% dei casi si identifica un granuloma esofageo da *Spirocerca lupi* adiacente alla massa neoplastica principale (Ranen et al.2004).

1.1.4. DIAGNOSI

Molto importante iniziare il nostro percorso diagnostico con una corretta e profonda anamnesi. Il nostro obiettivo principale è quello di valutare l'eventuale presenza di ostruzione esofagea che può essere completa o parziale. Le principali diagnosi differenziali da prendere in considerazione sono: megaesofago, esofagite, granuloma esofageo, presenza di corpo estraneo, diverticolo oppure una stenosi.

Per la diagnosi di neoplasia esofagea ci possiamo avvalere di molti mezzi diagnostici, dai più semplici ai più avanzati.

Possiamo iniziare il nostro iter diagnostico utilizzando la diagnostica per immagini di base, quindi studio radiografico ed ecografico.

La radiografia può essere effettuata sia in bianco che con l'ausilio del mezzo di contrasto. Nel primo caso i raggi x sono utili per riscontrare un'eventuale presenza di gas nel lume esofageo, la presenza di una massa e/o la presenza di una dilatazione esofagea situata prossimalmente alla massa tumorale. L'utilizzo del mezzo di contrasto (Bario nel caso in cui non ci sia sospetto di lesione) ci facilita nella ricerca della lesione neoplastica, andando a delineare meglio la superficie mucosale.

Il limite dell'indagine radiografica si ha nel caso in cui la lesione sia di piccole dimensioni e l'immagine non evidenzia alcun rilievo patologico.

L'ecografia si utilizza prevalentemente per la valutazione dei linfonodi regionali. Si può evidenziare la presenza di un aumento di dimensione (linfadenomegalia) dei linfonodi drenanti che sono i cervicali profondi per l'esofago cervicale e i mediastinici sia craniali che caudali per l'esofago toracico.

La citologia non sembra essere di grande ausilio diagnostico, in letteratura non ci sono studi al riguardo.

L'endoscopia può risultare molto utile ai fini della ricerca della massa tumorale, ed è strumento necessario per eseguire un prelievo biotico così da effettuare un esame istopatologico che sappiamo essere fondamentale per una diagnosi definitiva. Come

confermato da uno studio condotto da Berube e colleghi nell'anno 2009 per non commettere errori diagnostici è molto importante effettuare prelievi il più profondi possibile e con strumenti biotici adeguati, in quanto la presenza di infiammazione e necrosi può celare la presenza di una neoplasia.

In questo studio un gatto maschio castrato di 8 anni si presenta con un'anamnesi di rigurgito e perdita di peso da circa 3 mesi. Dopo aver effettuato una radiografia che evidenzia dislocazione ventrale della trachea, presenza di gas nel lume esofageo e aumento della radiopacità alla base del cuore si procede con un'indagine endoscopica. Durante l'endoscopia si conferma la presenza di una massa a livello di base del cuore che provoca occlusione, dopo aver posizionato un catetere a palloncino si effettuano prelievi biotici in sede esofagea, gastrica e duodenale con strumenti da 1 mm.

I risultati emettono una diagnosi di esofagite mentre non si ha alcun rilievo patologico a livello di stomaco e duodeno. Il paziente nei due mesi successivi continua a presentare una sintomatologia ostruttiva che per cinque volte tenta di essere risolta con il posizionamento di un catetere a palloncino e con iniezioni locali di Triamcinolone, dato l'insuccesso terapeutico si decide di ripetere un'endoscopia e prelevare nuovamente campioni biotici da sottoporre a esame istopatologico.

In questo caso i prelievi biotici (effettuati solo nell'esofago) vengono eseguiti con strumenti da 3 mm e i risultati emettono una diagnosi di carcinoma squamocellulare, confermata un mese dopo in sede necroscopica.

La TC e/o la RMN (Tomografia Computerizzata; Risonanza Magnetica Nucleare) determinano con estrema precisione l'estensione della lesione e dovrebbero essere necessariamente utilizzate in previsione di un intervento chirurgico.

In caso di sospetta Spirocercosi si consiglia di effettuare un esame coprologico per la ricerca di uova di *Spirocerca lupi* e di ricercare tramite esame radiografico l'eventuale localizzazione aortica o vertebrale del parassita.

Per tutti i tipi di tumori esofagei la diagnosi conclusiva è istopatologica.

Per completare il quadro oncologico e quindi definire l'estensione neoplastica, emettere una prognosi e suggerire una terapia adeguata dobbiamo effettuare la stadiazione del paziente.

I tumori esofagei sono stadiati secondo il metodo TNM.

T→ per la valutazione del tumore primitivo.

T0- nessuna evidenza di neoplasia

T1- tumore confinato all'esofago

T2- tumore invadente strutture adiacenti

N→ per la valutazione dei linfonodi regionali (cervicali e prescapolari per l'esofago cervicale e mediastinici per l'esofago toracico)

N0- linfonodi regionali non coinvolti

N1- linfonodi coinvolti

M→ per la valutazione delle metastasi a distanza

M0- nessuna evidenza di metastasi a distanza

M1- presenza di metastasi a distanza.

1.1.5. TERAPIA

L'approccio terapeutico ai tumori esofagei non è semplice in quanto nella maggior parte dei casi la patologia è in stadio molto avanzato già al momento della diagnosi.

La terapia d'elezione è la chirurgia.

L'accesso chirurgico può essere eseguito per via toracotomica o laparotomica in base alla localizzazione della lesione. In caso di sarcoma esofageo sono stati evidenziati risultati soddisfacenti con l'esecuzione di un'esofagectomia parziale con resezione di almeno 1 cm di margini nel tessuto sano (Ranen, Shamir, Shahar, Johnston 2004).

Uno studio del 2013 dimostra che il sarcoma esofageo secondario a spirocercosi può essere trattato con ablazione transendoscopica della massa ottenendo risultati soddisfacenti (Yas et al.2013).

Gli effetti della chemioterapia necessitano di maggiori studi, i risultati che abbiamo ad oggi non sono del tutto esaurienti.

Uno studio del 2008 condotto su un campione di 32 cani con diagnosi istologica di sarcoma esofageo (47% osteosarcoma, 7% di osteosarcoma a cellule giganti, 13% osteosarcoma fibroblastico, 7% osteosarcoma condroblastico, 23% fibrosarcoma, 3% sarcoma indifferenziato) ha l'obiettivo di valutare gli aspetti istologici e terapeutici in corso di questa patologia. La necropsia effettuata solo in 19 casi ha evidenziato 10 pazienti metastatici, di questi il 100% presentava metastasi polmonari, il 30% metastasi renali, 20% presentava metastasi a linfonodi regionali e infine presenza di metastasi a livello di stomaco, milza, pancreas, surreni, cuore, lingua ognuna di queste sedi con una incidenza del 10%.

Diciannove casi sono stati sottoposti a chirurgia, di questi ne sono sopravvissuti 10 (in tre effettuata eutanasia per presenza di una massa esofagea inoperabile e sei sono deceduti per complicazioni post-operatorie).

Dei 10 soggetti sopravvissuti 6 sono stati sottoposti a chemioterapia:

- Tre soggetti hanno ricevuto 4 somministrazioni di Doxorubicina a una dose di 30 mg/m²
- Due soggetti stessa chemioterapia ma interrotta dopo 1-2 somministrazioni per effetti collaterali come vomito e diarrea.
- In un unico caso effettuata una somministrazione di Doxorubicina ed una somministrazione di Carboplatino 300 mg/m².

Sono stati messi a confronto dei parametri istologici (indice mitotico, pleomorfismo cellulare, matrice tumorale, cellule tumorali, cellule giganti, necrosi, grado, whorling pattern) del tumore primario e delle metastasi sia nei cani sottoposti a chemioterapia che nei cani che non hanno ricevuto questo trattamento.

I risultati mostrano una significativa diminuzione dei parametri istologici nella metastasi rispetto al tumore primario nei pazienti che hanno subito trattamento chemioterapico, a differenza dei pazienti che non hanno effettuato chemioterapia in cui questi parametri non hanno differenza significativa (Ranen et al. 2008).

La radioterapia può essere presa in considerazione nel caso in cui la massa neoplastica interessi sedi difficilmente raggiungibili chirurgicamente, anche se nella pratica raramente viene utilizzata.

In caso di una scelta radioterapica importante ricordare che cuore e polmoni, se inclusi nel campo d'irradiazione, sono poco radiotolleranti (Chui et al. 2015).

In caso di sarcoma esofageo secondario a spirocerosi un trattamento preventivo con Doramectina non previene interamente l'infestazione ma riduce i segni clinici e l'eliminazione di uova andando potenzialmente a diminuire il rischio di sviluppare sarcoma secondario all'infestazione del parassita. Il trattamento preventivo può essere preso in considerazione nelle aree endemiche (Lavy et al. 2003).

La doramectina oltre ad avere effetti profilattici ha effetti terapeutici, questo è stato dimostrato da uno studio che afferma che la somministrazione di 0,5 mg/kg di doramectina per un periodo minimo di 42 giorni porta a una risoluzione dei noduli esofagei causati dal nematode (Lobetti 2012).

1.1.6. PROGNOSI

La prognosi è buona per i tumori benigni chirurgicamente asportati, mentre si parla di prognosi infausta per quelli maligni.

In caso di sarcoma esofageo nel con trattamento chirurgico e chemioterapico si raggiunge un tempo di sopravvivenza medio di circa 270 giorni (Ranen et al. 2008).

Nel gatto, in caso di SCC o carcinoma la prognosi è scarsa, con 3 casi su 5 sottoposti ad eutanasia subito dopo la diagnosi (Frowde et al.2011).

Per emettere una prognosi è fondamentale considerare lo stadio TNM al momento della diagnosi e l'estensione del tumore lungo l'esofago.

I caratteri di malignità sono dati dalla facilità e precocità con cui diffondono le cellule neoplastiche, dalla diagnosi tardiva e dalla sede clinicamente e chirurgicamente poco accessibile.

Per una diagnosi precoce sempre bene considerare le neoplasie esofagee, se pur rare, nelle diagnosi differenziali.

1.1.7. COMPARAZIONE CON UMANA

Come nella specie canina e felina, anche nella specie umana i tumori esofagei sono rari.

L'istotipo maggiormente diffuso a livello mondiale è il carcinoma a cellule squamose, anche se a partire dagli anni '90 negli USA la prevalenza è di adenocarcinoma.

A differenza della medicina veterinaria, in umana vi sono diversi fattori predisponenti per lo sviluppo di neoplasie esofagee, tra i più importanti distinguiamo il reflusso gastroesofageo causa di una particolare condizione patologica denominata Esofago di Barrett. Si tratta di una metaplasia a carico dell'epitelio esofageo distale in cui si ha sostituzione dell'epitelio squamoso stratificato con epitelio pavimentoso ed in alcuni casi presenza di cellule mucipare (Spechler 2013). In veterinaria è presente un solo studio in letteratura di esofago di Barrett spontaneo in caso di polipo adenomatoso esofageo in un barboncino maschio castrato di 13 anni.

Ulteriore fattore predisponente confermato da anni in diversi studi è il consumo eccessivo di alcool, una delle review più recenti a riguardo (Roerecke et al. 2015) afferma che persone con carenza dell'enzima aldeide deidrogenasi 2 (ALDH2) sono a più alto rischio di tumore esofageo alcool-indotto. Come ben noto altro fattore di rischio molto importante è il fumo di sigaretta (Xi S et al. 2015).

Il rischio di adenocarcinoma esofageo è sei volte maggiore nel genere maschile rispetto a quello femminile, a differenza del carcinoma a cellule squamose in cui non si ha predisposizione di sesso (Rubenstein & Shaheen 2015).

La sintomatologia clinica è caratterizzata da disfagia progressiva, perdita di peso, dolore retrosternale, scialorrea e vomito. In fase avanzata il paziente va incontro a peggioramento delle condizioni generali presentando cachessia neoplastica e a seconda della sede metastatica, dolori ossei, ematemesi e versamento pleurico. In molti casi la crescita tumorale è invasiva con sviluppo di metastasi a livello linfonodale.

La terapia d'elezione è rappresentata attualmente dal trattamento chirurgico radicale del tumore con o senza linfadenectomia. Nel caso in cui non sia possibile intervenire chirurgicamente l'unica valida alternativa è l'associazione tra radioterapia e

chemioterapia radiosensibilizzante raggiungendo nel meno del 20% dei casi una sopravvivenza di cinque anni in caso di patologia allo stadio avanzato.

1.2. STOMACO

Lo stomaco è un organo che si interpone tra esofago e intestino tenue, sito nella cavità addominale caudalmente al diaframma e al fegato, per buona parte contenuto alla sinistra del piano mediano. Inizia con il Cardias (sfintere tra esofago e stomaco) e termina con il Piloro (sfintere tra stomaco e intestino tenue).

Si riconoscono due facce (craniale e caudale) che sono convesse e lisce e 2 curvature:

- Piccola curvatura: rivolta dorsalmente e verso destra.
- Grande curvatura: rivolta ventralmente e verso sinistra.

Alle due estremità distinguiamo il FONDO (nella parte sinistra e sopra il Cardias), e la PARTE PILORICA che si trova a destra e si porta verso l'alto terminando nel piloro. Questa parte è a sua volta distinta in ANTRO PILORICO che si continua con il corpo e CANALE PILORICO che termina nel piloro.

La parte compresa tra fondo e parte pilorica prende il nome di CORPO.

Nei carnivori acquisisce forma di pera irregolare e nel cane è molto dilatabile, può contenere una massa di alimento pari a 1/5 del peso dell'animale, in base alla razza può contenere da 1 a 9 litri di materiale. Nel gatto ha dimensioni ridotte e può contenere circa 300/350 cl di materiale.

La struttura gastrica è costituita procedendo dall'esterno verso l'interno dalla tonaca sierosa, muscolare, sottomucosa e mucosa.

I linfonodi regionali dello stomaco sono gli epatici, i perigastrici, i gastrosplenici, i pancreaticoduodenali, e quelli disseminati lungo i vasi principali afferenti ed efferenti.

La conformazione interna nei carnivori presenta la sola mucosa ghiandolare (stomaco semplice).

Distinguiamo tre diverse zone:

- La zona a ghiandole cardiali, limitata a uno stretto anello intorno al cardias.
- La zona a ghiandole piloriche, parte del corpo e parte pilorica.
- La zona a ghiandole gastriche, fondo e parte del corpo.

Le ghiandole cardiali e piloriche sono tubulari ramificate, le gastriche sono tubulari semplici.

Il compito dello stomaco è quello di sminuzzare e omogeneizzare il bolo alimentare con l'aiuto del succo gastrico e inviarlo come chimo nel primo tratto di intestino tenue.

1.2.1 INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

I tumori gastrici sono più comuni rispetto a quelli esofagei, ma ricoprono sempre una bassa percentuale, meno dell'1% di tutti i tumori maligni che colpiscono cane e gatto.

Interessano soprattutto cani adulti con un'età media di 7-9 anni. Il leiomioma ha la particolarità di presentarsi in animali molto anziani, intorno ai 15-16 anni e data la sua natura è molto spesso reperto casuale in sede necroscopica.

Table I. Age distribution of dogs with gastric neoplasms

Age, years	Necropsies		Adenoma	Adenocarcinoma	Leiomyoma	Leiomyosarcoma	Lymphosarcoma	Total
	Number	%	Number	Number	Number	Number	Number	Number
1-2	1956	19.0						
3-4	914	8.9						
5-6	963	9.4	1	1	1	2		5
7-8	1040	10.1	1	6	1			8
9-10	1258	12.2		6		1	1	8
11-12	1160	11.3		7	1		1	9
13-14	756	7.4	2	2	5			9
15-16	319	3.1		1	4			5
17-18	93	0.9			3			3
19-20	7	0.07		1	1			2
Unknown	1804	17.5	2	2	1		1	6
Total	10270	99.8	6	26	17	3	3	55
Average Age			9.5	10	16	7	10	

(modificato da Patnaik, Hurvitz, Johnson 1977)

Il genere maschile è più colpito rispetto a quello femminile.

Table II. Sex distribution of dogs with gastric neoplasms

Sex	Necropsies		Ade- noma	Ade- nocarci- noma	Leio- myoma	Leio- myo- sarcoma	Lym- phosar- coma	Total
	Number	%	Num- ber	Num- ber	Num- ber	Num- ber	Num- ber	Num- ber
Male	5176	50.4	1	17	12	2	2	34
Female	4477	43.6	5	7	3	1	1	17
Unknown	617	6.0	0	2	2	0	0	4
Total	10270	100	6	26	17	3	3	55

(modificato da Patnaik, Hurvitz, Johnson 1977)

Inoltre da questo studio si evidenzia la prevalenza di tumori gastrici di origine epiteliale con netta maggioranza di adenocarcinoma (Patnaik, Hurvitz, Johnson 1977). L'adenocarcinoma rappresenta il 70-80% di tutti i tumori gastrici (Withrow 2012).

Nella specie canina si presenta una predisposizione di razza nello sviluppo del carcinoma gastrico; questa particolarità è stata oggetto di molti studi da cui emerge che le razze più colpite sono: Tervuren e Groenendael (due delle quattro varietà di Pastore belga), il Bovaro delle fiandre, il Collie (non specificato quale tipo), il Barbone grande e l'Elkhound norvegese. Per questo motivo si ipotizza un meccanismo genetico implicato nello svilupparsi della patologia tumorale (Seim-Wikse et al. 2013).

A differenza della medicina umana in cui sono stati ampiamenti dimostrati molti fattori di rischio legati all'ambiente e allo stile di vita (abitudini alimentari, fumo di sigaretta, alcool), in medicina veterinaria non è stato identificato alcun fattore eziologico definitivo, sebbene ci siano numerose ipotesi a riguardo.

Un'ipotesi ancora oggetto di studio riguarda la somministrazione prolungata di Nitrosamine come fattore eziologico di carcinoma gastrico nel cane (Sasajima et al. 1977).

È stata inoltre ipotizzata una associazione tra lo sviluppo di adenocarcinoma e di linfoma gastrico nel gatto con infezioni da *Helicobacter spp.* (Bridgeford et al. 2008) ruolo eziopatogenetico ormai confermato nella carcinogenesi umana.

L'esposizione a fumo di sigaretta è stato valutato essere fattore di rischio nella patogenesi del linfoma gastrico felino, gatti che vivono in casa con fumatori hanno un rischio 2,4 volte maggiore di sviluppare la malattia (Bertone et al. 2002).

Inoltre per molti anni la positività a Felv e Fiv è stata ritenuta predisponente per lo sviluppo di linfoma nel gatto, ma studi più recenti sembrano smentire queste convinzioni (Louwerens et al. 2005).

1.2.2 COMPORTAMENTO BIOLOGICO

Nel cane I tumori gastrici hanno tipicamente comportamento maligno e la maggior parte di questi sono di origine epiteliale con prevalenza di adenocarcinoma.

Solitamente i tumori maligni nel cane tendono a interessare i due terzi distali dello stomaco, mentre quelli benigni (in prevalenza leiomioma) sono tipicamente in prossimità del cardias.

Nel gatto l'istotipo più frequente risulta essere il linfoma (Head et al.2003).

Tumor type	Dogs	Cats
Epithelial	35	13
Carcinoid	1	-
Smooth muscle	19	1
Other soft tissues	3	1
Lymphoid	79	54
Mastocytoma	1	-
Unclassified	12	3
TOTAL	150	72

(modificato da Head et al.2003)

L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) nel 2003 ha elaborato una classificazione dei tumori gastrici di cane e gatto.

ORIGINE	TUMORI BENIGNI	TUMORI MALIGNI
Epiteliali	Adenoma (tubulare, papillare, tubulopapillare)	Adenocarcinoma (tubulare, papillare, tubulopapillare, mucinoso, a cellule ad anello con castone) Carcinoma squamocellulare Carcinoma indifferenziato
Neuroendocrini		Carcinoide
Mesenchimali	Fibroma Leiomioma	Leiomiosarcoma Schwannoma Ganglioneuroma Fibrosarcoma Tumori gastroenterici stromali (GISTs) Emangiosarcoma
Ematopoietici e tessuti correlati		Linfoma Plasmocitoma Mastocitoma
Mesoteliale		Mesotelioma
Secondari		Carcinomi metastatici
Lesioni pseudotumorali	Polipo (iperplastico, infiammatorio) Gastrite cronica ipertrofica Gastrite eosinofilica scirrosa Stenosi pilorica	

(modificato da Head et al. 2003)

L'adenocarcinoma gastrico è il tumore maligno più frequente nel cane, 50-90% dei casi, nel gatto invece è più raro. Origina dall'epitelio ghiandolare interessando prevalentemente la piccola curvatura dello stomaco e l'antro pilorico. Spesso presenta aspetto scirroso (stroma connettivale entro cui sono contenute le cellule neoplastiche, molto abbondante e compatto così da conferire alla massa tumorale una durezza particolare e un caratteristico stridore al taglio) e nella maggior parte dei casi caratterizzato da lesioni ulcerative (Roth & King 1990).

Microscopicamente possiamo distinguere cinque varianti dell'adenocarcinoma:

- **TUBULARE:** proliferazione di cellule epiteliali prismatiche, cuboidali o pavimentose organizzate in tubuli ramificati, in uno stroma fibroso conferendo carattere scirroso al tumore.
- **PAPILLARE:** proliferazione di cellule epiteliali cuboidali o prismatiche che si organizzano su un supporto di un asse fibrovascolare e di tessuto connettivo. Le cellule neoplastiche invadono lo strato muscolare arrivando a contatto con vasi sanguigni e linfatici.
- **TUBULOPAPILLARE:** caratteristiche sia dell'istotipo tubulare che papillare.
- **MUCINOSO:** caratterizzato da eccessiva produzione di mucina, si possono riscontrare zone di ristagno di mucina (pools) all'interno delle quali si trovano gruppi di cellule epiteliali. I carcinomi a cellule ad anello con castone sono composti da cellule contenenti muco non secreto, contenuto nel citoplasma, con compressione del nucleo verso un polo della cellula.
- **CARCINOMA A CELLULE AD ANELLO CON CASTONE:** caratterizzato dalla presenza di più del 50% di cellule ad anello con castone (vacuoli intracitoplasmatici di mucina con nucleo eccentrico) (Head et al.2003).

Biologicamente ha comportamento aggressivo con elevato potenziale metastatico, nel 70-80% dei casi si ha presenza di metastasi già al momento della diagnosi. Le lesioni metastatiche si localizzano a livello di linfonodi regionali e mesenterici e quelle viscerali hanno numerose sedi tra cui fegato e polmoni, ma anche pancreas, surreni, miocardio e milza.

La diffusione avviene per continuità nella sottomucosa o nella sottosierosa a duodeno ed esofago, per contiguità attraverso la parete gastrica a omento, colon, pancreas e

fegato, per via linfatica a linfonodi satelliti, per via ematogena a polmoni e fegato e per disseminazione peritoneale a omento e sierose (carcinomatosi) (Galvao et al.2009). Uno studio del 2005 per la prima volta riporta la presenza di metastasi cutanee secondarie a adenocarcinoma gastrico (Dell'orco et al.2005).

Uno dei primi studi su questa neoplasia nel cane risale al 1978, in cui si reclutano 26 cani con diagnosi istologica di adenocarcinoma gastrico, in questo lavoro si studia l'adenocarcinoma dal punto di vista istopatologico (Patnaik, Hurvitz, Johnson 1978).

Uno studio del 2002 recluta 21 cani, 19 casi con diagnosi di adenocarcinoma gastrico e due con leiomioma gastrico. L'età media di insorgenza è di 13 anni, senza predisposizione di sesso o razza.

In caso di adenocarcinoma 10 casi su 19 sono localizzati a livello pilorico, 5 diffusi a tutto lo stomaco, 1 a livello di fondo e corpo e 3 localizzazione non specificata. I casi di leiomioma sono localizzati uno a livello di piloro e 1 con localizzazione multipla a livello di fondo, corpo e piloro.

I segni clinici riscontrati più comunemente sono vomito, anoressia parziale e perdita di peso. L'esame radiografico del torace è stato effettuato in 17 cani, 4 dei quali hanno evidenziato delle anomalie: metastasi polmonari (n=1), polmonite ab-ingestis (n=1).

In 17 casi si effettua lo studio radiografico dell'addome, in 12 casi si riscontrano rilievi anormali: presenza di una massa, ispessimento parete, dilatazione.

In 16 casi si effettua studio ultrasonografico addominale, tutti i cani presentano uno o più anomalie. Ispessimento della parete gastrica (n=12), presenza di una massa (n=3), ostruzione (n=2). Presenza di noduli epatici (n=3), noduli splenici (n=3), e linfadenopatia mesenterici (n=3) (Swann & Holt 2002).

Uno studio riguardante la specie felina riguarda i tumori non ematopoietici gastrointestinali.

In 14 anni sono stati reclutati 44 casi, di cui 42 gatti presentavano adenocarcinoma. Questi sono stati suddivisi in base alla classificazione istopatologica: tubulare, indifferenziato, mucinoso. L'età media di presentazione era di 10,6 anni senza predisposizione di sesso. Per quanto riguarda la razza i gatti siamesi sembravano avere maggiore frequenza di adenocarcinoma rispetto alle altre razze. In 9 casi su 42 si ha presenza di metaplasia condroide e ossea (Turk, Gallina, Russell 1981).

Un altro studio sull'ADK gastrointestinale sempre nella specie felina è stata effettuato da Cribb nel 1988. Lo studio viene effettuato su 11 gatti con diagnosi istologica di ADK dal 1975 al 1980. Sei gatti su undici sono siamesi e i restanti 5 sono gatti domestici a pelo corto. Sono 7 maschi e 4 femmine e un'età media di 10,7 anni. L'esame istologico evidenzia la presenza di 5 ADK tubulare, 5 carcinoma indifferenziato e 1 adenocarcinoma mucinoso.

La distribuzione della neoplasia era: 1 stomaco, 1 duodeno, 2 digiuno, 2 ileo, 2 ileo-cieco, 1 colon e due retto.

I segni clinici più comunemente riscontrati sono perdita di peso, vomito e anoressia, la dischezia si è presentata solo in caso di coinvolgimento rettale. La durata dei segni va da un mese fino a due anni. Il rilievo clinico più comunemente riscontrato è la cachessia ed in 7 casi su 11 si riscontra una massa addominale palpabile. In 4/11 si evidenzia disidratazione.

L'anormalità di laboratorio più frequente è la linfopenia e neutrofilia (7 gatti), 1/11 presenta anemia non rigenerativa, in 4/11 si ha aumento di ALP e ALT. Si presenta azotemia moderata in 3 gatti su 11 e 2/11 ipokaliemia moderata conseguente a vomito cronico e/o diarrea. Il test per FeLV (ELISA o immunofluorescenza) è stato effettuato in 7 gatti risultati tutti negativi. Lo studio radiografico viene effettuato su sette gatti in cui viene riscontrato: nessuno sviluppo metastatico, 5/11 lesione di tipo ostruttivo, in 3/11 presenza di anse del piccolo intestino dilatate, in 2/11 hanno sviluppato ascite. In due casi viene effettuato lo studio con utilizzo di mezzo di contrasto in cui si evidenzia in entrambi i gatti ostruzione.

La biopsia dei linfonodi regionali rivela la presenza di metastasi addominali in 5 gatti su 11 e il coinvolgimento peritoneale in 2 gatti (Cribb 1988).

I GIST (GastroIntestinal Stromal Tumor), sono un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate da presenza di cellule mesenchimali, che mostrano contemporaneamente differenziazione muscolare e neurale. Fino a pochi anni fa classificati come leiomiosarcomi, studi recenti hanno dimostrato la loro appartenenza a due categorie distinte (Frost et al. 2003; Morini et al.2004; Russell et al.2007; Maas et al.2007).

Aspetto in comune tra la medicina umana e veterinaria è la positività immunoistochimica al c-kit (CD 117) proto-oncogene che codifica per un recettore transmembranario ad attività tirosin-chinasica. Esso è correlato alla crescita e differenziazione di cellule immature normali, quali le cellule germinative, le cellule interstiziali di Cajal, i melanociti o gli elementi mielopoietici.

Alla base del meccanismo onco-genetico si ha la mutazione del c-KIT, fattore implicato sia nella progressione tumorale di GIST ma anche di mastocitoma.

Questa mutazione è stata individuata sia in medicina umana che veterinaria, è stato quindi ipotizzato un meccanismo oncogenetico simile alla base (Mikami et al. 2013; Hayes et al.2013).

In veterinaria, a differenza della medicina umana, solo raramente si ha localizzazione gastrica. Hanno solitamente carattere maligno con un potenziale metastatico moderato-elevato in cui circa il 30% dei soggetti presenta metastasi al momento della diagnosi (Hanazono et al.2012).

Il Linfoma rappresenta il tumore emopoietico più frequente in sede gastrica, sia nel cane che nel gatto, in cui in quest'ultimo rappresenta il tumore più comune dello stomaco.

Neoplasia sistemica a carattere progressivo, caratterizzata da proliferazione maligna e incontrollata di cellule del sistema linfoide, che si infiltrano nella parete gastrica.

La classificazione di neoplasia linfoide si basa su tre aspetti:

-Dimensione cellulare: linfomi a piccole cellule (linfocitico; basso grado; ben differenziato) e linfomi a grandi cellule (linfoblastico; alto grado) in base alle dimensioni nucleari dei linfociti presenti. I linfomi a piccole cellule sono costituiti da linfociti con diametro nucleare pari a una volta, una volta e mezzo quello del globulo rosso, mentre quelli a grandi cellule hanno nuclei pari o superiori al doppio di un globulo rosso.

-Immunofenotipo: con tecniche citofluorimetriche si possono discriminare linfomi a cellule T (CD3 +, CD4+, CD5+ o CD8+) e a cellule B (CD21+, CD79a). Nel gatto a differenza del cane l'immunofenotipo non sembra avere valore prognostico (Patterson-Kane, Kugler, Francis 2004).

-Grado attraverso stadiazione clinica:

- Stadio I: interessamento limitato a una singola area anatomica
- Stadio II: interessamento di una singola area anatomica più interessamento linfonodale
- Stadio III: interessamento di due o più aree anatomiche craniali o caudali al diaframma
- Stadio IV: stadi da I-III con interessamento epatico e splenico
- Stadio V: stadi da I-IV con iniziale interessamento di sistema nervoso centrale e/o midollo osseo.

Ogni stadio deve essere ulteriormente caratterizzato dalle lettere a o b, che indicano rispettivamente, assenza o presenza di sintomi sistemici.

Mahony e colleghi nel 1995 sviluppano un lavoro sul linfoma alimentare nel gatto riuscendo a reclutare 28 casi in 5 anni.

L'età media è di 10 anni, con 22 casi di razza domestica a pelo corto e gli altri 6 appartenenti a razze diverse. I segni clinici riportati nello studio sono: anoressia (n=20), perdita di peso (n=18), vomito (n=15), diarrea (n=5) e pica (n=1). In 24 casi su 28 si ha presenza di una massa addominale palpabile. Attraverso studio chirurgico e/o ecografico la lesione viene localizzata in 17 casi a livello intestinale, in 6 a livello gastrico ed in 4 casi si ha solo coinvolgimento dei linfonodi meseraici.

All'esame emocromo si evidenzia la presenza di anemia in 12 casi su 28. Gli esami biochimici sono stati effettuati in 6 casi su 28 ed in tutti i soggetti è stata riscontrata ipoprotidemia, in 4 casi associata ad ipoalbuminemia. Il test sierologico per FeLV è stato eseguito in 25 casi ed è risultato positivo in 3.

Si prosegue con lo studio radiografico addominale in cui si evidenzia una massa in 9 gatti su 28, in tre si osserva l'aumento della parete gastrica. La cavità addominale è stata studiata anche mediante ecografia. Si osserva aumento della parete gastrica (n=5) ed intestinale (n=7), perdita della normale stratigrafia intestinale (n=8), linfadenomegalia meseraici (n=10), versamento peritoneale (n=6) (Mahony et al.1995).

Uno studio di Gustafson e colleghi del 2014 recluta 16 casi di gatti con diagnosi di linfoma alimentare. La popolazione è formata da varietà di razze, senza però poter valutare la presenza di una eventuale predisposizione. L'età mediana era di 11,4 anni, con 9 maschi castrati e 7 femmine sterilizzate.

Per quanto riguarda i segni clinici il vomito è stato quello più rappresentato, presente nel 94% dei casi. Altri sintomi comuni sono stati diminuzione dell'appetito, perdita di peso e letargia.

Nel 50 % dei casi i gatti si sono presentati in buone condizioni cliniche, nel 31 % dei gatti è stata rilevata la presenza di una massa addominale palpabile. In due gatti (13%) è stato riscontrato dolore addominale, in uno di questi dovuto ad una peritonite settica secondaria a una perforazione gastrica.

Negli esami di laboratorio il valore patologico maggiormente riscontrato è stata l'anemia (50% dei casi). In tutti e 9 i casi testati per FIV e FeLV è stato ottenuto risultato negativo. In 4 casi è stato effettuato uno studio radiografico del torace in cui in nessuno è stata riscontrata alcuna anormalità. Lo studio dell'addome è stato eseguito in 12 casi ottenendo i seguenti risultati: in 8 casi si individua una massa a livello addominale; in tre casi si rileva la presenza di linfadenomegalia dei linfonodi addominali (Gustafson et al.2014).

Il Leiomioma è un tumore benigno della muscolatura liscia, che interessa soprattutto cani adulti o anziani di sesso maschile. Si localizza spesso in corrispondenza di cardias, presenta margini distinti, è tipicamente peduncolato e protrude nel lume gastrico con una massa solitamente rugosa e circoscritta, spesso si può presentare come lesioni multiple. E' per lo più asintomatico e repertato accidentalmente, si manifesta sintomatologia nel caso in cui la massa raggiunga dimensioni voluminose.

Leiomiosarcoma tumore maligno a cellule muscolari lisce. Neoplasia rara, a differenza del leiomioma si presenta con lesioni uniche e di grandi dimensioni, sintomatiche che interessano l'intera parete gastrica, molto spesso si ha presenza di necrosi ed emorragia al centro della lesione. La formazione si ha soprattutto a livello di antro pilorico. Si può avere sviluppo metastatico a livello epatico e duodenale (Heather et al. 2012).

In caso di leiomioma e di leiomiosarcoma si può sviluppare una ipoglicemia paraneoplastica.

In caso di paziente con ipoglicemia di fondamentale importanza accertarsi l'origine di questo disturbo, in quanto nella maggior parte dei casi si ha in corso di neoplasie che prendono origine dalle cellule β pancreatiche (insulinoma) che hanno elevato potenziale

metastatico e sono associate a una prognosi molto scarsa. In caso di leiomioma e leiomiosarcoma l'ipoglicemia si risolve con asportazione chirurgica della massa tumorale (Beaudry et al.1995).

Nel 1992 è stato effettuato uno studio da Kapatkin e colleghi sul leiomiosarcoma nel cane. Durante un periodo di 5 anni sono stati reclutati 44 casi con leiomiosarcoma, di questi 23 soggetti presentavano localizzazione gastrointestinale (13 casi in stomaco e piccolo intestino e 10 nel cieco); qui di seguito verranno descritti i casi riferiti a localizzazione gastrica e di piccolo intestino.

Dei 13 casi reclutati 11 appartengono a razze pure (senza alcuna predisposizione) e due sono meticci. Non si ha alcuna prevalenza tra maschi e femmine (7 maschi e 6 femmine). L'età media alla presentazione del problema è di 10.3 anni.

I segni clinici presentati sono: vomito e letargia (n=5), anoressia e diarrea (n=4), perdita di peso e gonfiore addominale (n=1).

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio si riscontra: leucocitosi (n=9), anemia (n=5), ipoprotidemia (n=3), aumento ALP (n=2) ed infine azotemia (n=1).

Lo studio radiografico rileva la presenza di una massa addominale in 8 casi su 13. In 2 cani grazie all'utilizzo del m.d.c (mezzo di contrasto) si valuta la presenza di ostruzione gastrica. In nessun caso lo studio radiografico del torace evidenzia la presenza di metastasi a livello polmonare (Kapatkin et al.1992).

Plasmocitoma tumore rotondocellulare, più comune nel cane rispetto al gatto. Definito dalla WHO come plasmocitoma extramidollare, è costituito da plasmacellule neoplastiche atipiche che, grazie alla loro origine clonale, mostrano sempre all'immunoistochimica espressione monoclonale di Ig, anche se queste sono nella maggior parte dei casi non circolanti. Solo l'1% dei plasmocitomi extramidollari interessa il tratto gastroenterico.

Tra i plasmocitomi extramidollari è quello con la maggior frequenza di metastasi ed è associato a prognosi peggiore (MecEwen et al.1984).

Nel cane è stato inoltre descritto **Sarcoma istiocitico** a sede gastrica primitiva (Fant et al.2009).

1.2.3 SEGNI CLINICI

In caso di neoplasia gastrica la sintomatologia è legata alla progressiva perdita di funzionalità dello stomaco, può durare da poche settimane a vari mesi. I sintomi più comuni sono vomito cronico (spesso con striature ematiche o colore a fondo di caffè), ematemesi secondaria a ulcerazione, anoressia, perdita di peso, melena, debolezza secondaria ad anemia da perdita, disidratazione e disturbi legati alla motilità gastrica.

1.2.4 DIAGNOSI

Gli esami emato-biochimici ci danno indicazioni aspecifiche di neoplasia gastrica, ma data la loro semplice esecuzione e la spesa economica ridotta è sempre buona norma eseguirli.

Dall'emocromo può risultare la presenza di un'anemia solitamente non rigenerativa come risposta a uno stato di infiammazione cronica, e neutropenia in seguito a stress e presenza di infiammazione.

All'esame biochimico si può riscontrare ipoglicemia in caso di leiomioma e leiomiosarcoma (Beaudry et al.1995).

Date le indicazioni aspecifiche risultate dall'esame ematobiochimico si procede con la diagnostica per immagini che sarà sicuramente di maggior ausilio diagnostico.

L'esame radiografico addominale non è il mezzo di diagnostica per immagini di scelta. Solitamente per lo studio gastrico si effettuano 4 proiezioni: VD, DV, LL dx, LL sx, in questo modo si sfrutta la bolla d'aria per una buona valutazione dell'intera area. Si possono effettuare sia valutazioni radiografiche in bianco o con contrasto, che può essere positivo (bario o mezzo iodato) negativo (pneumogastrografia) o a doppio contrasto.

Con l'ausilio del mezzo di contrasto (di solito pasto baritato, a meno che non ci sia presenza di ulcere o con doppio mdc) si può evidenziare la presenza di una massa

aggettante in lume, ispessimento o irregolarità della parete gastrica, ulcerazione, ritardo allo svuotamento gastrico e scarsa motilità.

L'adenocarcinoma porta un ispessimento diffuso della parete gastrica o meno frequentemente questo aumento può essere localizzato a livello di piccola curvatura o di piloro.

Il linfoma e il carcinoide radiograficamente presentano caratteristiche simili con un ispessimento diffuso della parete, di solito di entità lieve o moderata. In caso di linfoma si può assistere alla presenza di singola lesione parietale che non aggetta nel lume.

Anche leiomioma e leiomiosarcoma hanno caratteristiche similari tra loro: caratterizzate da un'unica lesione che si estende in maniera asimmetrica all'interno della parete senza protrudere nel lume. Con l'esame radiografico si possono rendere evidenti segni secondari di neoplasia gastrica quali: ulcere, aumento rugosità pliche gastriche, limitata distensione, peristalsi anormale, ritardato svuotamento gastrico (Terragni et al.2014).

I raggi x vengono utilizzati prevalentemente nello studio toracico per la ricerca di lesioni metastatiche polmonari.

Per lo studio della cavità addominale riusciamo ad ottenere maggiori informazioni dall'esame ecografico. Questo studio ci consente di valutare il grado d'infiltrazione parietale, l'eventuale estensione neoplastica a strutture adiacenti ed il coinvolgimento linfonodale. Può essere possibile la differenziazione tra lesioni di natura benigna e maligna in quanto i polipi infiammatori tendono a presentarsi come lesioni peduncolate, aggettanti nel lume, che non presentano sovvertimento della normale parete gastrica, mentre invece le neoplasie maligne provocano ispessimento e perdita di regolare stratificazione della parete, con aspetto tendenzialmente ipoecogeno (linfomi) o più eterogeneo e irregolare formando una sorta di pseudostratificazione (carcinomi).

Lo studio ecografico essendo poco invasivo e economicamente accessibile viene solitamente eseguito, anche se la presenza di fluido e gas può rendere più difficoltoso l'esame.

Uno studio condotto nel 2013 è finalizzato a valutare lo studio ecografico in cani con linfoma gastroenterico, lo studio è stato eseguito su un campione di 15 cani, di cui cinque con diagnosi citologica(2/5) e diagnosi istologica (3/5) di linfoma gastrico.

Le alterazioni ecografiche più frequentemente rilevate sono le seguenti

Feature		Stomach (n=5)
Distribution	Normal	2
	Focal	2
	Multifocal	0
	Diffuse	1
Regional lymph nodes	Normal	4
	Abnormal	1
Wall thickness	Normal	2
	Mild	1
	Moderate	1
	Severe	1
Wall layering	Normal	2
	Present but abnormal	0
	Effaced	3
Echogenicity	Normal	2
	Hypoechoic	2
	Hyperechoic	0
	Complex	1

(modificato da Frances et al.2013)

L'esame ecografico può essere inoltre utilizzato per il prelievo di campioni citologici ecoguidati.

La gastroscopia ci consente l'ispezione diretta dello stomaco e viene sfruttata per l'esecuzione di prelievi biotici di aree sospette che verranno poi sottoposte a esame istopatologico ai fini di ottenere una diagnosi definitiva.

Il prelievo biotico endoscopico dovrebbe essere eseguito il più possibile in direzione perpendicolare alla mucosa (pratica più facilmente eseguibile a livello gastrico piuttosto che in sede intestinale) in modo tale da ottenere un campione profondo, inoltre dovrebbe essere eseguito in più punti in quanto molto spesso si presentano aree ulcerate, infiammate o in necrosi che possono rendere difficile la diagnosi (Dandrieux 2015).

Da uno studio del 2015 che mette a confronto le due tecniche diagnostiche principali (esame ultrasonografico e endoscopia) si conferma che l'esame endoscopico è più accurato rispetto all'esame ecografico nell'identificazione di neoplasia gastrica. In sede gastroscopica si riesce a riconoscere il 95% di tumori gastrici (21 casi su 22), mentre invece in sede ultrasonografica solo il 50%(11 casi su 22). In entrambi gli studi è stata

riscontrata difficoltà nell'identificazione di linfoma gastrico (5/11 all'ecografia e 1/1 all'endoscopia) (Marolf et al.2015).

La TC risulta essere estremamente utile per selezionare i candidati alla chirurgia, in quanto la tomografia computerizzata ci consente di valutare con alto livello di precisione il grado di coinvolgimento della parete gastrica, l'eventuale invasione di strutture adiacenti e la presenza di metastasi.

L'Immunistoichimica si rende necessaria nei tumori mesenchimali per la ricerca di positività a CD117 e differenziare GIST (CD117+) e leiomiosarcoma (CD117-).

Inoltre si utilizza per l'immunofenotipizzazione dei linfomi, positività a CD3 in linfomi T e positività a CD21 o CD79 in linfomi B.

La citologia essendo un esame di facile esecuzione e interpretazione (necessita di tempi inferiori rispetto all'istologia) può essere eseguito per la diagnosi di neoplasia gastrica. Uno studio italiano del 2006 di Bonfanti e coll.mette a confronto l'esame citologico con quello istologico nei tumori gastroenterici di cane e gatto. Si prendono in considerazione due tecniche citologiche, una per ago aspirazione e l'altra per apposizione e si mettono a confronto con i risultati ottenuti dall'esame istologico. Dei 67 casi in cui è stata effettuata citologia per ago infissione si ottiene un accordo completo o parziale, tra citologia e istologia, in 48 casi su 67 (72%). In 12 casi su 67 (18%) non è stato possibile emettere una diagnosi citologica (campione ipocellulare, emocontaminato, presenza di necrosi).

In caso di esame citologico per apposizione in 29 casi su 31 (94%) si ha un accordo completo, nei rimanenti due casi (6%) si ha un accordo di tipo parziale, nessun campione citologico è risultato non diagnostico. La compatibilità tra citologia e istologia è maggiore in caso di esame citologico effettuato per apposizione, anche se è una tecnica che può essere unicamente svolta in sede chirurgica quindi più invasiva (Bonfanti et al.2006).

Un altro studio italiano del 2014 rivela un accordo dell'86% tra citologia e istologia in caso di diagnosi adenocarcinoma gastrico nel cane (Riondato et al.2014).

Per una diagnosi definitiva di neoplasia gastrica si rimanda sempre all'esame istopatologico.

1.2.5 TERAPIA

In caso di neoplasia gastrica la forma più comune di trattamento è la chirurgia, ad eccezione del linfoma.

I tumori benigni sono facilmente asportabili chirurgicamente, in caso di tumore localizzato si può approcciare il problema effettuando gastrectomia parziale e gastroduodenostomia.

Maggiori difficoltà si incontrano nella resezione di neoplasie maligne in quanto si trovano in stadi già avanzati al momento della diagnosi, il paziente è fortemente debilitato e la massa può interessare sedi chirurgicamente poco accessibili come piccola curvatura, antro e piloro. Nel caso in cui il tumore non possa essere approcciato chirurgicamente o se il paziente è metastatico è indicata la chemioterapia.

In uno studio condotto nel 2002, due cani con adenocarcinoma gastrico vengono sottoposti a solo trattamento chemioterapico. Un paziente non metastatico al momento della diagnosi inizia una terapia con 5-fluorouracile ($150\text{mg}/\text{m}^2\text{EV}$), associato a somministrazione per os di Ciclofosfamide ($50\text{ mg}/\text{m}^2$) per 4 giorni, trattamento ripetuto ogni due settimane per due cicli. Nove settimane post-diagnosi il proprietario decide per l'eutanasia per la scarsa qualità di vita del paziente (vomito ricorrente).

L'altro paziente al momento della diagnosi presenta metastasi a livello di polmoni, fegato e linfonodi gastrici, inizia terapia chemioterapica con protocollo FAC:

- Doxorubicina $25\text{ mg}/\text{m}^2\text{EV}$

- Ciclofosfamide $75\text{ mg}/\text{m}^2$ os per quattro giorni durante la prima settimana di trattamento

- 5-fluorouracile $150\text{ mg}/\text{m}^2$ nella seconda e terza settimana di trattamento.

Due settimane dall'inizio della terapia si ha regressione di circa il 50% delle lesioni polmonari (numero e dimensioni), mentre a livello addominale si ha una progressione delle lesioni epatiche e gastriche bensì le condizioni cliniche del paziente siano buone.

Al termine del protocollo FAC (8 cicli) si evidenzia notevole progressione delle lesioni epatiche, viene quindi effettuato un cambio di chemioterapia con somministrazione di Cisplatino ($60\text{ mg}/\text{m}^2\text{EV}$) ogni tre settimane per due cicli.

La morte è sopraggiunta 7,5 mesi post-diagnosi per insufficienza renale acuta.

Nello stesso studio sono stati esaminati due casi con diagnosi di leiomiosarcoma, in entrambi si presentano lesioni metastatiche (2 fegato, 1 duodeno).

Entrambi vengono sottoposti a chirurgia con un'esecuzione di Billroth1 (intervento chirurgico con il quale si procede alla rimozione del piloro con anastomosi duodeno gastrica), a causa di complicanze il paziente n.1 viene sottoposto ad eutanasia.

Il paziente n.2, tre settimane dopo l'intervento sviluppa melena e progressione delle lesioni epatiche metastatiche, si procede con il trattamento chemioterapico con Doxorubicina 25 mg/m² EV più Ciclofosfamida 50 mg/m² per os per quattro giorni per due cicli. I tempi noti di sopravvivenza post chirurgica sono di 2,5 mesi poi si perde il follow up (Heather et al. 2002)

I GIST umani rispondono a terapia con inibitori tirosin-chinasici, (Serrano & George 2014) si ipotizza la medesima azione in medicina veterinaria. In uno studio recente un cane di 13 anni con diagnosi istologica di GIST con mutazione del c-kit. Il soggetto viene sottoposto a chirurgia e chemioterapia (carboplatino 200mg/m² ogni tre settimane per 6 somministrazioni), circa cinque mesi post-chirurgia si assiste a una recidiva della neoplasia e si procede con una nuova chirurgia che non è in grado di rimuovere completamente le lesioni tumorali. Si inizia la somministrazione di Imatinib mesilato (inibitore tirosin-chinasico) 10 mg/kg SID. Due settimane dopo la seconda chirurgia il soggetto ottiene una risposta parziale al trattamento, si prosegue con la somministrazione dell'inibitore tirosin-chinasico allo stesso dosaggio ottenendo una risposta completa dopo circa due mesi dall'inizio del trattamento. Il cane è morto 4 anni e 5 mesi dopo per cause estranee al GIST (Irie et al.2015).

In caso di linfoma la prima scelta terapeutica è la chemioterapia. Il linfoma alimentare sia in cane che in gatto può essere approcciato con diversi protocolli chemioterapici in base alla sua classificazione istologica. Si distinguono due tipi di terapia, una monoterapia quindi utilizzo di un solo chemioterapico in associazione a un corticosteroide in caso di linfoma a basso grado e una polichemioterapia quindi una associazione di più farmaci in caso di linfomi a medio ed alto grado. Nel gatto i linfomi alimentari solitamente si presentano a basso grado, essendo il gruppo di linfomi con l'indice mitotico più basso(0-1/100x) (Valli 2000).

La monoterapia consiste in somministrazione di Clorambucile (0,2mg/kg sid) in associazione a Prednisone, oppure Lomustina (50-60 mg/m²) da ripetere ogni 4-6

settimane. In uno studio del 2014 un gatto con linfoma gastrico a basso grado è stato trattato con Clorambucile (2 mg PO EOD) e Prednisone (10 mg PO SID) ottenendo una remissione completa di 86 giorni e una sopravvivenza dalla diagnosi di linfoma di 431 giorni (Gustafson et al. 2014).

In caso di recidiva si può passare a somministrazione di Doxorubicina o Ciclofosfamide in monoterapia (25mg/m² 2 volte a settimana a settimane alterne). Di solito il linfoma è responsivo a questo tipo di protocollo in quanto nel gatto l'utilizzo di Clorambucile e Prednisone non sembra essere legato allo sviluppo di chemioresistenze.

In caso di linfomi ad alto grado è necessario un trattamento più aggressivo e combinato ricorrendo all'utilizzo di polichemioterapia.

Sono presenti diversi protocolli tra cui:

-COP: Ciclofosfamide+ Vincristina+Prednisolone

-CHOP: Ciclofosfamide +Doxorubicina+ Vincristina+ Prednisolone

-L-CHOP: protocollo CHOP in associazione a L-asparaginasi (enzima ad attività antineoplastica)

-AMC: Vincristina+Ciclofosfamide+Doxorubicina+Metotrexate+L-asparaginasi+Prednisone.

Nello studio già citato precedentemente 15 gatti con linfoma gastrico sono stati trattati con i seguenti protocolli:

- CHOP: vincristina (0.5–0.7 mg/m² IV), ciclofosfamide (200 mg/m² IV), doxorubicina (1 mg/kg) più componente steroidea che poteva variare tra metilprednisolone (4 mg per os bid) oppure prednisolone o prednisone (10 mg PO sid), o desametasone (0.8 mg sc sid) o metilprednisolone acetato (20 mg IM una volta al mese). Protocollo somministrato in 11 casi per 25 settimane. In un caso è stato effettuato il trattamento L-CHOP quindi con aggiunta dell'enzima L-asparaginasi.

-COP: vincristina (0.5–0.7 mg/m² IV) e ciclofosfamide (200 mg/m² IV). Somministrato in un unico caso.

-AMC: vincristina, ciclofosfamide e doxorubicina come sopra con un mantenimento a lungo termine con metotrexate (1 mg/kg IV ogni 4 trattamenti) andando a sostituire la doxorubicina. Somministrato in due casi.

In 10 casi su 15 i gatti appartenevano a linfoma di grado I e 5 su 15 al grado II. 12 gatti su 15 avevano linfoma ad alto grado e 2 grado intermedio. L'immunofenotipo è stato valutato in solo due pazienti risultando in entrambi i casi un linfoma a cellule B.

Da questo studio risulta una risposta del 75% degli animali sottoposti a chemioterapia con remissione completa di 108 giorni e sopravvivenza media di 431 giorni e una remissione parziale di 125 giorni con una sopravvivenza media di 138 giorni. I gatti che non hanno risposto alla chemioterapia hanno ottenuto una sopravvivenza media di 33 giorni.

La radioterapia può essere utilizzata in associazione alla chemioterapia in gatti con linfoma alimentare ottenendo un aumento dei tempi di remissione dei sintomi. In questo studio la radioterapia è stata effettuata su pazienti con linfoma alto grado confinato alla cavità addominale (multicentrico/alimentare) che hanno ottenuto una remissione completa post-chemio. La dose totale irradiata è stata di 15 Gy suddivise in 10 sedute da 1,5 Gy per frazione.

TABLE 2. Patient Characteristics, Tumor Location and Outcome

Patient ID	Signalment	Tumor Location (confirmed)	Response	Response Duration (days)	Outcome
1	9 yo CM DLH	GI (jejunum, ileum), LN	CR	>1332	CR
2	5 yo CM DSH	GI (jejunum)	CR	>800	CR
3	6 yo SF Siamese	GI (jejunum), LN	CR?	72	PD
4	12 yo CM DLH	Multicentric	CR	93	CR (PTS)
5	13 yo SF DLH	Multicentric	CR	178	PD
6	10 yo SF DLH	GI (stomach)	CR	>420	CR
7	9 yo CM DSH	LN	CR	>343	CR
8	11 yo SF DSH	GI (stomach)	CR	>266	CR

CM, castrated male; SF, spayed female; DSH, domestic short hair; DMH, domestic medium hair; GI, gastrointestinal; LN, lymph node; CR, complete remission; PD, progressive disease; PTS, euthanasia.

(modificato da Laurel et al.2010)

1.2.6 PROGNOSI

I tumori benigni dello stomaco hanno prognosi buona e l'asportazione chirurgica è curativa nella maggior parte dei casi (Foy & Bach 2010).

La prognosi per i tumori gastrici maligni è tendenzialmente infausta per lo stadio avanzato del tumore al momento della diagnosi, e carcinoma ed adenocarcinoma hanno tempi di sopravvivenza molto bassi anche se trattati chirurgicamente.

Dog	Breed	Age (years)	Sex	Histology	Intra-operative presentation of gastric lesion	Type of surgery performed	Duration of hospitalization (days)	Adjuvant treatment	Time to recurrence (d)	Survival time (d)
1	Eurasier dog	11	mc	GIST, gastric lymph node metastasis	diffuse, circular mass	partial gastr ectomy	8	Masitinib	104	133
2	Kromfohrlander	11	mc	adenocarcinoma	localized 10 × 7 cm mass	partial gastr ectomy	7	Doxorubicin	–	81
3	Dachshund	12	m	carcinoma	1 × 1 cm mass + circular mass	partial gastr ectomy	7	–	–	7
4	Cairn Terrier	7	m	GIST	localized 10 × 15 cm mass	marginal resection	5	–	–	2326
5	Yorkshire Terrier	15	m	leiomyoma	localized 1 × 1 cm mass	marginal resection	9	–	–	307 (alive)
m: male, mc: male castrated										

Table 1 Post-operative outcome of five dogs with surgical excision of a non-hematopoietic gastric tumor.

(modificato da Von Babo et al.2012)

In caso di neoplasia linfoide un linfoma ad alto grado ha prognosi peggiore rispetto a un linfoma a basso grado con tempi di sopravvivenza nel primo caso di 2,7 mesi mentre nel secondo caso si assiste a un aumento dei tempi di sopravvivenza arrivando fino a 17 mesi con trattamento chemioterapico (Fondacaro et al.1999). Come già detto precedentemente il trattamento chemioterapico migliora la prognosi con dei tempi di sopravvivenza medi di 171 giorni in caso di risposta alla chemioterapia e di 33 giorni in caso di non risposta.

1.2.7 COMPARAZIONE CON UMANA

Le neoplasie gastriche rappresentano la terza causa di morte a livello mondiale per tumore, nel 2012 si riportano 723.000 morti (World Health Organization 2015).

La American Cancer Society ha stimato una cifra di 24590 nuovi casi di neoplasia gastrica diagnosticata nel 2015 negli USA (American Cancer Society 2015) con un'età media alla diagnosi di circa 69 anni (National Cancer Institute 2015).

Si ha prevalenza nel sesso maschile e nel 90% dei tumori gastrici si tratta di adenocarcinoma.

I fattori predisponenti e di rischio sono numerosi, i più conosciuti e studiati sono fattori legati alla dieta, tossici ambientali, ulcera gastrica, fattori genetici, infezione da *Helicobacter pylori* (Crowe 2005). A differenza della medicina veterinaria, in umana si ha predisposizione allo sviluppo di carcinoma gastrico in caso di presenza di lesioni multiple polipoidi (Buyukasik et al.2015).

Approssimativamente il 40% dei tumori gastrici si sviluppa nel fondo, il 40% nel corpo, il 10 % nella zona cardiaca e il restante 10% si sviluppa in più sedi lungo l'organo.

Solitamente la fase iniziale risulta essere asintomatica, con l'avanzarsi della patologia appaiono uno o più dei seguenti sintomi: maldigestione, nausea, vomito, disfagia, senso di ripienezza, perdita di appetito, melena, ematemesi e perdita di peso.

Negli USA sono state elaborate delle guide-line per la diagnosi di neoplasia gastrica. Si procede con una endoscopia con biopsia del primo tratto gastroenterico, TC con

contrasto a livello di torace, addome e pelvi, PET, profilo emato-biochimico completo, resezione endoscopica per stadi iniziali, biopsia di lesioni metastatiche se evidenziate, e test per HER2-neu (proto-oncogene la cui sovraespressione è stata dimostrata nelle patologie neoplastiche) in caso di adenocarcinoma metastatico.

Prima di decidere ed intraprendere ogni eventuale percorso terapeutico il paziente deve essere sottoposto ad accurata e precisa stadiazione.

Nel 2010 la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha redatto un manuale di stadiazione, in caso di carcinoma gastrico si segue la successiva classificazione (Edge et al.2002):

TUMORE PRIMARIO

- TX - tumore primario non valutabile
- T0 - nessun segno di tumore primario
- Tis - carcinoma in situ, tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria
- T1 -Tumore che invade lamina propria, muscularis mucosae, o sottomucosa
- T1a - Tumore che invade la lamina propria o la muscularis mucosae
- T1b - Tumore che invade la sottomucosa
- T2 - Tumore che invade la muscularis mucosae
- T3 - Tumore che penetra la sottosierosa connettivale senza invader il peritoneo o le strutture adiacenti
- T4 - Tumore che invade la sierosa (peritoneo viscerale) o strutture adiacenti
- T4a - Tumore che invade la sierosa (peritoneo viscerale)
- T4b - Tumore che invade strutture adiacenti

LINFONODI

- NX - In regionali non valutabili
- N0 - nessuna metastasi linfonodale
- N1 - metastasi in 1-2 linfonodi regionali
- N2 - Metastasi in 3-6 linfonodi regionali
- N3 - Metastasi in 7 o più linfonodi regionali

- N3a - Metastasi in 7-15 linfonodi regionali
- N3b - Metastasi in 16 o più linfonodi regionali

METASTASI A DISTANZA

- M0 – Nessuna metastasi a distanza
- M1 – presenza di metastasi a distanza

Dopo aver effettuato la stadiazione si procede con la seguente classificazione:

- Stadio 0 - Tis, N0, M0
- Stadio IA - T1, N0, M0
- Stadio IB - T2, N0, M0; or T1, N1, M0
- Stadio IIA - T3, N0, M0; T2, N1, M0; or T1, N2, M0
- Stadio IIB - T4a, N0, M0; T3, N1, M0; T2, N2, M0; or T1, N3, M0
- Stadio IIIA - T4a, N1, M0; T3, N2, M0; or T2, N3, M0
- Stadio IIIB - T4b, N0, M0; T4b, N1, M0; T4a, N2, M0; or T3, N3, M0
- Stadio IIIC - T4b, N2, M0; T4b, N3, M0; or T4a, N3, M0
- Stadio IV – qualsiasi T e qualsiasi N, M1

La scelta terapeutica dovrebbe essere fatta da un team multidisciplinare e dovrebbe essere effettuata in base a:

- stadiazione del paziente
- possibilità o meno di affrontare la chirurgia da parte del paziente (eventuali altre patologie concomitanti)
- volontà del paziente

La NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ha istituito delle linee guida per la scelta terapeutica del paziente in base allo stadio di appartenenza del soggetto: (NCCN 2015)

- soggetti con stadio T1(stadio di malattia iniziale): resezione chirurgica della massa tumorale. Una escissione completa a margini puliti offre potenzialmente tempi di sopravvivenza più lunghi e la possibilità di non effettuare altri trattamenti successivi.

-soggetti con stadio IB fino a IIIC:

- In pazienti con tumori accessibili chirurgicamente si effettua chemioterapia o radioterapia preoperatoria seguita poi da chirurgia.
- Per pazienti che hanno subito linfadenectomia D2 (si prevede l'asportazione dei linfonodi di 1° e di 2° livello) si procede con chemioterapia o radioterapia postchirurgica.
- Pazienti in cui la chirurgia non può essere attuabile si effettua chemioradioterapia o chemioterapia palliativa.

- soggetti con stadio IV si effettua chemioterapia per contrastare la progressione metastatica, non indicato in questi casi una terapia locale.

In base alla localizzazione della lesione neoplastica l'approccio chirurgico è diverso, si può effettuare una gastrectomia totale, una esofagogastrectomia per tumori del cardias con successiva giunzione esofago-gastrica o una gastrectomia parziale per tumori nella parte distale dello stomaco.

La chemioterapia può essere effettuata sia prima che dopo la chirurgia, nel caso in cui venga fatta prima dell'intervento chirurgico prende il nome di neoadiuvante che ha lo scopo di ridurre il volume della massa tumorale prima di un'operazione chirurgica o della radioterapia così da rendere l'intervento più efficace e poter limitare l'irradiazione a zone più ristrette, se effettuata dopo si definisce adiuvante che ha lo scopo di prevenire il ritorno della malattia, prolungare la sopravvivenza o ritardare la progressione della malattia, migliorare i sintomi provocati dalla massa tumorale; molti sono i protocolli utilizzabili.

In alcuni casi può essere effettuata la radioterapia intraoperatoria(IORT). Il National Cancer Institute ha definito l'utilizzo per pazienti in stadio III/IV con lesione operabile di sottoporsi a IORT con radiazioni di 20 Gy. La recidiva locale in pazienti trattati con IORT viene così ritardata da 8 a 21 mesi (Sindelar & Kinsella 1987).

La radioterapia può essere effettuata anche post chirurgia e in questo caso prende il nome di radioterapia adiuvante. La *British Stomach Cancer Group* riporta una

diminuzione delle recidive locali in pazienti che hanno ricevuto radioterapia adiuvante rispetto a quelli che sono stati sottoposti a sola chirurgia (Hallissey et al.1994).

I tempi di sopravvivenza variano in base allo stadio del paziente e in base al tipo di trattamento che viene effettuato. Uno studio del 2006 con 503 pazienti, di cui 25% affetti da adenocarcinoma della giunzione o esofago distale, che hanno ricevuto la sola chirurgia od una chemioterapia pre e post-operatoria con tre cicli di Epirubicina, Cisplatino e Fluorouracile in infusione continua (ECF).

I pazienti venivano stadiati con i seguenti esami strumentali: TC, Rx torace, ecografia o laparoscopia. L'intervento chirurgico veniva espletato entro le 6 settimane dalla randomizzazione nel gruppo che eseguiva in prima istanza la chirurgia, mentre nell'altro gruppo (chemioterapia perioperatoria) dopo 3-6 settimane dal terzo ciclo di chemioterapia. Inoltre, la procedura chirurgica veniva decisa a discrezione del chirurgo e comprendeva una linfadenectomia D1 o D2.

La tossicità del trattamento è risultata accettabile. Un altro risultato, sicuramente rilevante, è rappresentato dalla quota dei pazienti che è riuscita a completare il trattamento chemioterapico pre-operatorio (80%), mentre solamente il 43% ha completato quello post-operatorio. La mediana di sopravvivenza globale dopo chemioterapia è risultata di 24 contro 20 mesi per la sola chirurgia (HR 0.75 95% IC: 0.60-0.93 $p=0.009$), mentre la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è risultata del 36% e 23% rispettivamente, ad un follow-up di 3 anni. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente migliore nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia (Cunningham 2006).

1.3 INTESTINO

Anatomicamente l'intestino comprende l'intestino tenue e l'intestino crasso che differiscono tra loro nella morfologia e nella funzione.

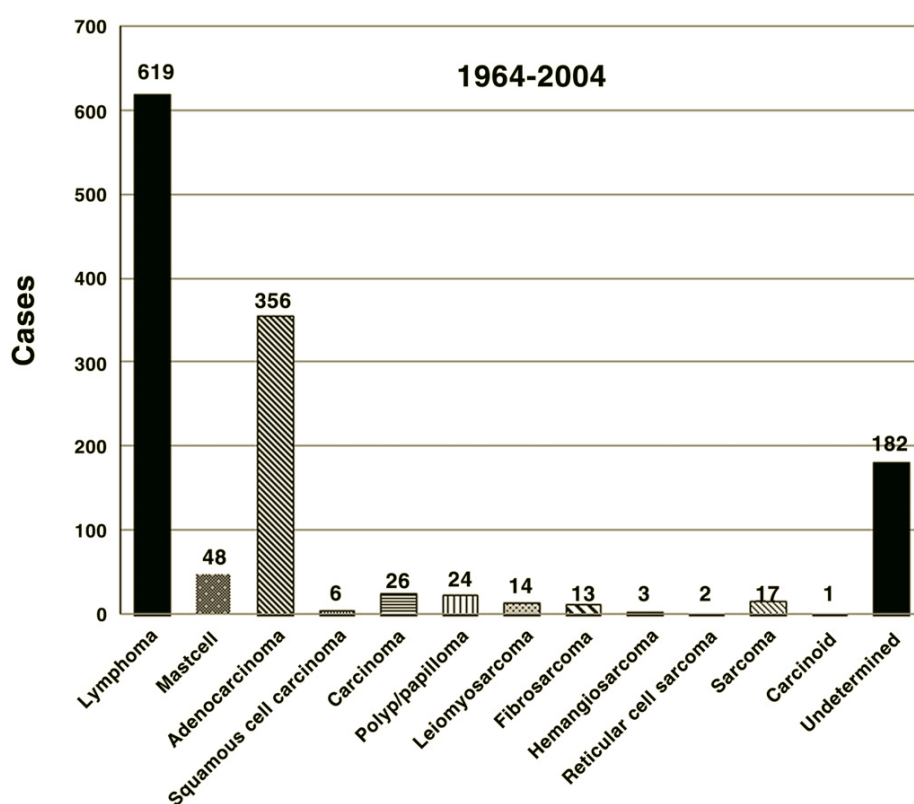
L'intestino tenue è distinto a sua volta in tre segmenti: duodeno, digiuno, ileo, la sua funzione è quella di digerire gli alimenti e assorbire i principi nutritivi. Origina dallo stomaco a livello di piloro e dopo un andamento tortuoso si apre nell'intestino crasso con l'orifizio ileale. Può raggiungere una lunghezza di 2,5 metri nel cane (in relazione alla razza) e di 1-1,5 metri nel gatto. Il tratto iniziale è dotato di notevole mobilità, in quanto sospeso alla volta della cavità addominale mediante ampio mesentere. Nella struttura dell'intestino tenue si evidenziano, procedendo dall'esterno verso l'interno, tunica sierosa, muscolare, sottomucosa (all'interno della quale si spingono aggregazioni linfatiche proprie della mucosa che possono apparire in forma di follicoli solitari o di larghe placche-placche del Peyer) e mucosa. Tutta la superficie interna dell'intestino tenue è tappezzata da microscopici villi, estroflessioni digitiformi della mucosa che hanno il compito di ampliare la superficie assorbente disponibile. L'epitelio di rivestimento è costituito da enterociti frammisti a cellule caliciformi.

L'intestino crasso è il tratto di canale digerente posto tra ileo e orifizio anale. A sua volta è distinto in cieco, colon, retto, quest'ultimo comunicante con l'esterno mediante il canale anale. Il crasso supera spesso i 50 cm di lunghezza nel cane e i 30 cm nel gatto. La funzione principale dell'intestino crasso è quella di assorbire acqua. Strutturalmente si distingue una tonaca sierosa, tonaca muscolare, sottomucosa (con presenza di pliche come nel tenue), mucosa (priva di villi e fornita di muscularis mucosae). L'epitelio è costituito da enterociti e da un notevole numero di cellule caliciformi.

1.3.1 INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

Le neoplasie enteriche rappresentano meno del 10% di tutte le neoplasie sia nel cane che nel gatto.

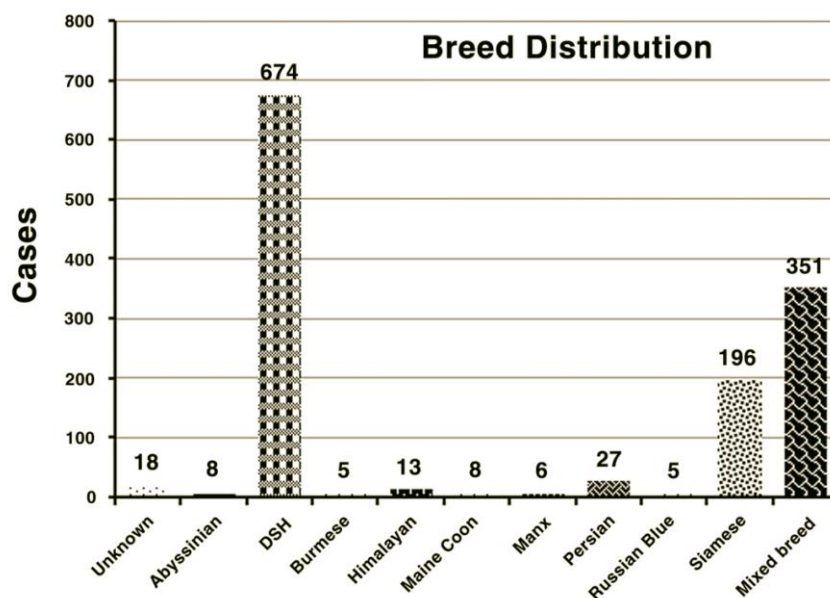
In entrambe le specie il tumore più frequente è il linfoma, seguito da adenocarcinoma, al terzo posto di incidenza nel cane ritroviamo leiomiomi e GIST mentre invece nel gatto si ha prevalenza di mastocitoma come mostrato nella tabella seguente:



Distribuzione dei vari istotipi nella specie felina, dall'anno 1964 al 2004. Modificato da Risetto et al.2011

La massima incidenza si ha in soggetti anziani di circa 9-10 anni di età nel cane e 10-15 anni nel gatto.

Sono presenti delle razze in cui si ha un rischio maggiore di sviluppo di neoplasia enterica; per quanto riguarda le razze feline il siamese sembra avere un rischio 1,8 volte maggiore rispetto alle altre razze (Risetto et al. 2011), mentre nel cane sono predisposti pastore tedesco, collie e razze canine grandi-giganti in genere.



Distribuzione della popolazione delle razze feline nello sviluppo di neoplasia intestinale dall'anno 1964 al 2004 (modificato da Risetto et al.2011).

*DSH: domestic short hair

Nel cane, come nell'uomo, i tumori intestinali interessano soprattutto il grosso intestino mentre invece nel gatto si ha prevalenza di localizzazione nel piccolo intestino.

In entrambe le specie il sesso maschile rappresenta il genere più colpito (Patnaik et al.1977; Risetto et al.2011).

Fino agli anni '90 nella specie felina la positività a FIV e FeLV veniva considerata come maggior fattore predisponente allo sviluppo di linfoma, ma data la diminuzione di incidenza di casi positivi ai virus e la continua crescita di linfomi felini, ad oggi non viene più valutato come tale bensì come fattore prognostico.

In entrambe le specie le forme infiammatorie croniche, ad esempio IBD, sembrano essere predisponenti allo sviluppo tumorale, questo fattore è stato maggiormente studiato nella specie felina e la sua correlazione nello sviluppo di linfoma (Carreas et al.2003; Ragaini et al.2003).

1.3.2 COMPORTAMENTO BIOLOGICO

La tabella seguente riporta la classificazione istopatologica dei tumori intestinali di cane e gatto secondo WHO (2003)

ORIGINE	TUMORI BENIGNI	TUMORI MALIGNI
Epiteliale	Adenoma	Adenocarcinoma acinare Adenocarcinoma papillare Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma a cellule ad anello con castone Carcinoma indifferenziato Carcinoma adenosquamoso
Neuroendocrina		Carcinoide Adenocarcinoide
Ematopoietica e tessuti correlati		Linfoma Plasmocitoma Mastocitoma
Mesenchimale	Leiomioma Schwannoma benigno Ganglioneuroma Emangioma Lipoma	Emangiosarcoma Leiomiosarcoma GISTs Schwannoma maligno Osteosarcoma Condrosarcoma Liposarcoma
Secondaria metastatica		
Lesioni pseudotumorali	Polipi (adenomatoso, papillare,infiammatorio) Poliposi giovanile, amartoma, malformazioni, eterotopia, enterite linfoplasmocitica, enterite eosinofilica scirrosa	

(modificato da Head et al.2003)

L'istotipo più frequente a localizzazione intestinale in entrambe le specie in studio è il **linfoma**. Nel gatto il linfoma alimentare è il più frequente tra le forme linfomatose, mentre invece nel cane ricopre il 7% di tutti i linfomi canini (Gieger 2011).

Si tratta di una neoplasia caratterizzata da infiltrazione di linfociti neoplastici a livello di tratto gastroenterico, con o senza interessamento di linfonodi mediastinici. Nel piccolo intestino si ha infiltrazione neoplastica di MALT (tessuto linfoide associato a mucosa), in questa sede il 95% delle cellule sono di origine T (CD3+), quindi avremo in prevalenza sviluppo di un linfoma a cellule T; mentre invece nel piccolo intestino distale e a livello di colon e cieco il tessuto linfoide è organizzato in Placche di Peyer in cui abbiamo prevalenza di linfociti B con sviluppo prevalentemente di linfoma a cellule B.

Nel gatto distinguiamo diversi sottotipi tra cui linfocitico, linfoblastico, epiteliotropo e LGL. Quest'ultimo Large Granular Lymphoma è caratterizzato da infiltrazione di linfociti granulari, particolari linfociti con granuli citoplasmatici basofili. E' un sottotipo comune a livello intestinale ed è caratterizzato da alta malignità e prognosi estremamente scarsa.

Nel 30-40% dei casi di linfomi alimentari felini si tratta di linfomi a basso grado (LGAL: low-grade alimentary lymphoma) (Barrs & Beatty 2012).

Il linfoma può presentarsi sia in forma focale che diffusa (forma più tipica) in cui si ha infiltrazione di cellule neoplastiche a livello di sottomucosa e muscolare. L'aspetto macroscopico è estremamente variabile, si possono presentare come nodosità singole o multiple che possono sporgere nel lume o crescere nello spessore della parete.

Uno studio del 1989 di Couto e colleghi descrive 20 casi di linfoma alimentare (diagnosi istologica) nel cane, di cui 15 di pertinenza gastroenterica (6 stomaco; 7 piccolo intestino; 2 grosso intestino) e in 5 casi linfoma multicentrico con coinvolgimento gastroenterico. Nello studio si valutano i pazienti attraverso delle valutazioni diagnostiche (esame emocromo, esame biochimico, radiografia addominale in 12 casi eseguito esame con mezzo di contrasto, ecografia addominale in solo due casi.)

In questa popolazione l'età media al momento della diagnosi è di $6,7 \pm 0,17$ anni, nel 90% dei casi si tratta di pazienti di sesso maschile (13 interi e 5 castrati) e nel 10% di sesso

femminile (1 intera e una sterilizzata). Nel 75% dei casi si tratta di razze pure senza alcuna predisposizione e il 25% sono incroci. Il peso medio è di $18 \pm 2,1$ kg.

Dal punto di vista degli esami di laboratorio in 17 casi su 20 si riscontrano alterazioni; 6 soggetti risultano anemici, di cui 4 con anemia normocitica normocromica e 2 con anemia microcitica ipocromica. In 4 casi si tratta di una anemia di tipo non rigenerativo e in due casi si ha presenza di reticolociti. Per quanto riguarda le alterazioni del leucogramma in 10 casi si presenta neutrofilia, in un solo caso si presentano neutropenia e linfocitosi. L'ipoprotidemia e ipoalbuminemia si presentano in 6 casi, si ha aumento degli enzimi epatici con incremento di fosfatasi alcalina (n=4) alanina aminotrasferasi (n=6) e aspartato aminotrasferasi (n=4). In 8 casi su 20 si ha alterazione elettrolitica probabilmente dovuta a sintomi come vomito e diarrea. In 4 casi si ha presenza di azotemia moderata e in 18 casi si riscontra sangue occulto nelle feci.

L'esame radiografico ha rilevato la presenza di anomalie in 9 casi su 20, tra cui: epatomegalia (n=3), splenomegalia (n=3) massa addominale (n=3) presenza di gas (n=1) riduzione volume epatico (n=1). Nella totalità dei casi in cui è stato fatto il contrasto si rilevano delle anomalie (12/12): irregolarità parete, difetti di riempimento, alterazione stratigrafia parete.

All'esame ultrasonografico si presentano in entrambi i casi delle masse a livello del fegato nei soggetti con alterazione degli enzimi epatici.

I segni clinici sono per lo più aspecifici con vomito, diarrea, perdita di peso e talvolta presenza di sangue nelle feci (Couto et al.1989).

Nel gatto uno studio del 2003 tratta 10 casi di linfoma intestinale. Tutti i gatti sono domestici a pelo corto e l'età media è di 12,5 anni, 7 maschi castrati e tre femmine sterilizzate.

L'esame fisico risulta normale in 3 gatti, mentre in uno solo si manifesta disidratazione.

In tre casi attraverso palpazione si nota ispessimento delle anse intestinali, 2 dei quali presentano una massa palpabile. Un gatto si è presentato in shock a causa di perforazione intestinale.

I segni clinici al momento della presentazione dell'animale sono: diarrea (n=9), vomito (n=7), perdita di peso (n=5), anoressia (n=3), perdita di appetito (n=2), polifagia (n=2), polidipsia (n=2), letargia (n=2). Vomito, diarrea e perdita di peso nella maggior parte dei casi si sono presentati per un mese di tempo e con atteggiamento ingravescente.

In tutti i 9 casi in cui si effettua il test per FeLV e FIV i risultati ottenuti sono negativi.

Monocitosi, neutrofilia e anemia sono le anomalie di laboratorio maggiormente riscontrate all'esame emocromo e nel profilo biochimico si riscontra aumento degli enzimi epatici (Carreras et al.2003).

Uno studio del 2009 di Lingard e colleghi tratta 17 casi di gatti con linfoma alimentare a basso grado. L'età media è di 13 anni, in 16 casi si tratta di gatti domestici a pelo corto ed in un caso di razza Burmese. Non si ha predisposizione di sesso.

L'infiltrazione neoplastica in 16 casi su 17 avviene in più di una regione gastrointestinale. Il sito maggiormente colpito è il digiuno, seguito da ileo e successivamente duodeno.

I segni clinici riscontrati sono: perdita di peso (17/17) inappetenza (7/17), vomito (6/17), diarrea(4/17), vomito e diarrea (5/17) letargia (4/17) polifagia (2/17).

In 12 casi si evidenziano rilievi anormali alla palpazione addominale, di cui 6 gatti presentano ispessimento delle anse intestinali, 4 hanno una massa palpabile e due presentano contemporaneamente entrambi i disturbi.

All'ecografia si evidenzia in 5 casi la linfadenomegalia dei linfonodi mesenterici.

I risultati di esame emocromo e biochimico sono disponibili in 15 gatti, in cui i rilievi patologici sono: neutrofilia matura (n=4), anemia (n=3) rigenerativa in due casi e non rigenerativa in uno. All'esame biochimico si rileva la presenza di uremia in 4 casi e di aumento di ALT in un solo caso.

Il test sierologico per FIV è stato effettuato in 9 casi di cui solo uno con risultato positivo. Tutti i gatti testati per FeLV sono negativi (Lingard et al.2009).

La seconda neoplasia più frequente è l'**adenocarcinoma**, tumore epiteliale maligno che tende a localizzarsi sia a livello di piccolo intestino (più frequentemente nel gatto a livello di ileo) che a livello di colon e retto (queste ultime due sedi più frequenti nel cane).

Possiamo distinguere diversi tipi di carcinoma classificati su base microscopica e macroscopica. Istologicamente si riconoscono quattro varianti: ghiandolare (adenocarcinoma), mucinosa, a cellule ad anello con castone, indifferenziata o solida. Macroscopicamente si può presentare peduncolato (soprattutto nella parte distale del retto) o anulare, con costrizione di lume intestinale, occlusione locale e dilatazione di segmento a monte.

Molto spesso al momento della diagnosi il tumore è già in stadio avanzato (Crawshaw et al.1998), con frequenti metastasi soprattutto a livello di linfonodi regionali. Più rare sono le metastasi a polmoni, milza, reni, pancreas, vescica, testicoli (Esplin & Wilson 1998) e uretra. Le localizzazioni secondarie sembrano essere più frequenti in adenocarcinomi del piccolo intestino rispetto alla localizzazione coloretale (Church, Mehlhaff, Patnaik 1987).

Molto frequente è il fenomeno della carcinomatosi, cioè disseminazione di cellule neoplastiche a livello peritoneale. Si presenta nel 12% dei casi nel cane e nel 29% dei casi nel gatto.

Uno dei primi studi sull'adenocarcinoma intestinale in medicina veterinaria risale al 1976 in cui Patnaik e colleghi hanno studiato questa neoplasia in 22 soggetti felini. In un periodo di 11 anni sono state effettuate 3145 autopsie di gatti con un riscontro di 289 tumori non ematopoietici e 22 casi di adenocarcinoma intestinale, l'8,3% di tutte le neoplasie riscontrate in questa popolazione felina. Di questi 22 casi 18 sono localizzati al piccolo intestino (più della metà a livello dell'ileo) e 4 nel grosso intestino (1 cieco e colon, 1 retto e 2 colon). L'età media di questa popolazione è di 11,3 anni con un range di 5-17 anni, la predisposizione è doppia nel sesso maschile e la razza siamese sembra avere una possibilità tre volte superiore rispetto alle altre razze di sviluppare la neoplasia in questione.

I segni clinici riscontrati sono: depressione, anoressia, perdita di peso, per la localizzazione nel piccolo intestino il sintomo più comunemente riscontrato è il vomito

e per l'adenocarcinoma rettale si rileva presenza di anoressia, ascite, costipazione e tenesmo. La durata della sintomatologia va da 5 giorni ai 6 mesi.

Le neoplasie localizzate nel piccolo intestino presentano caratteristiche istologiche diverse tra loro differenziandosi in quattro gruppi:

-solido: presenti due casi, entrambi localizzati nell'ileo e presenza di metastasi a peritoneo, omento e linfonodi regionali.

-acinare: presenti 9 casi, 6 a livello di ileo e 3 nel duodeno. In 7 casi su 9 si ha carcinomatosi peritoneale e 6 su 9 presenza di metastasi (3 ai linfonodi regionali, 2 ai polmoni e 1 alla milza).

-papillare: presenti 3 casi, 1 localizzato in duodeno e digiuno, 1 a livello di ileo e 1 duodeno. Nella totalità dei casi si ha carcinomatosi peritoneale e metastasi a livello di linfonodi regionali, fegato e milza.

-mucinoso: presente in 4 casi, tre dei quali a livello di ileo e 1 a livello di digiuno. In 3 casi su 4 si sviluppa carcinomatosi peritoneale e in 1 su 4 si ha metastasi a linfonodi regionali e milza.

La carcinomatosi peritoneale si sviluppa in 15 casi su 18 ed in 14 si ha ipertrofia ed iperplasia dello strato muscolare della parete portando ad un ispessimento della stessa nella parte anteriore della lesione tumorale.

Negli adenocarcinomi localizzati a livello di grosso intestino le caratteristiche istologiche sono simili tra loro (papillare), in 3 casi su 4 si ha infiltrazione del peritoneo e della zona rettale e in un caso si presenta metastasi a distanza a livello polmonare (Patnaik et al.1976).

Un altro lavoro condotto da Patnaik nel 1980 tratta 35 casi di adenocarcinoma e carcinoide intestinale nel cane (31 adenocarcinoma e 4 carcinoide) (Patnaik et al.1980).

Un lavoro del 1987 di Church e colleghi prende in considerazione 78 casi di adenocarcinoma coloretale nel cane. I segni clinici riscontrati sono tenesmo, ematochezia, dischezia con una durata media di circa 12 settimane. Si localizza prevalentemente a livello rettale con il 48,2 % di localizzazione nella parte mediale.

Uno studio sempre del 1988 prende in considerazione 32 gatti con diagnosi di adenocarcinoma localizzato al piccolo intestino. I segni clinici riscontrati sono: vomito, perdita di peso, disidratazione, cachessia, anoressia, letargia. Nel 50% dei casi si riscontra una massa palpabile addominale e nel 38% tale massa si rende visibile allo studio radiografico (Kosovsky, Matthiesen, Patnaik 1988).

Uno studio del 2002 di Paoloni e colleghi tratta gli aspetti clinicopatologici in corso di adenocarcinoma intestinale nel cane. Si reclutano 21 cani con diagnosi istologica di adenocarcinoma intestinale dall'anno 1990 all'anno 2000. L'età media dei soggetti è di 11 anni con una prevalenza di cani di sesso maschile, 16 casi su 21 (9 castrati, 6 interi). Le 5 femmine in studio erano tutte sterilizzate. La razza più rappresentata è il Golden retriever con 4 soggetti.

Quindici casi localizzati a livello di piccolo intestino e sei a livello di grosso intestino, di questi 2 hanno origine confermata a livello di colon e due coloretali.

I segni clinici più comuni sono: anoressia, vomito, perdita di peso, diarrea. Dei 15 casi presentati con vomito 12 avevano localizzazione nel piccolo intestino, i cani che presentavano tenesmo e costipazione in caso di localizzazione a livello di grosso intestino. All'esame fisico in 4 casi si rileva la presenza di una massa addominale all'esame fisico e in 2 cani con adenocarcinoma di colon o colon-retto viene evidenziata la presenza di una massa all'esame digito-rettale.

Tutti gli animali vengono sottoposti a esame ematobiochimico in cui si rilevano le seguenti alterazioni: anemia in 7 casi su 21, ipoalbuminemia in 6 casi su 21, aumento ALP, ALT, AST, aumento azotemia in 2 casi su 21 e ipocloremia, ipokaliemia e iponatriemia in 5 casi su 21.

L'esame radiografico è stato effettuato in 9 casi su 21 in cui si nota in 3 casi su 9 la presenza di una massa addominale, in 6 su 9 si evidenzia una ostruzione intestinale e la presenza di fluido ed in nessun caso si ha rilevato metastasi polmonari (Paoloni et al.2002).

Il **mastocitoma** rappresenta nel gatto il terzo tumore intestinale in ordine di frequenza (Henry&Herrera 2013) mentre si presenta con incidenza minore nel cane.

Solitamente è interessato il piccolo intestino distale, soprattutto digiuno e macroscopicamente si presenta come singolo nodulo o lesione multifocale (Sabattini et al.2015) sotto forma di masse intramurali di varie dimensioni, che possono dare intussuscezione fino a rottura dell'intestino. Spesso si evidenziano ulcere, legate sia all'infiltrazione diretta del tumore, sia al rilascio di istamina durante la degranulazione dei mastociti. Il comportamento biologico è aggressivo con elevato potenziale metastatico a livello di linfonodi mesenterici e fegato. In uno studio di 50 gatti con mastocitoma intestinale sclerosante il 66% dei casi presenta metastasi a livello di linfonodi mesenterici e fegato (Halsey, Powers, Kamstock 2010).

Uno studio retrospettivo di Takahashi e colleghi del 2010 descrive 10 casi di mastocitoma viscerale, sei dei quali con localizzazione gastroenterica. Le razze pure di piccole dimensioni e i soggetti di sesso maschile sono i più rappresentati nello studio. I segni clinici più ricorrenti sono l'anemia in 7 casi su 10, ipoproteinemia in 5 casi e mastocitemia in 5 casi (Takahashi et al. 2000).

Nello stesso anno Halsey, Powers e Kamstock hanno studiato il mastocitoma intestinale sclerosante. La diagnosi è stata effettuata su base istologica e in 5 casi approfondita con immunoistochimica e ricerca della mutazione del c-kit. Si reclutano 50 gatti con un'età media di 8 anni (range 2-18), senza predisposizione di sesso o razza. La maggior parte dei segni clinici risultano essere gastroenterici aspecifici (storia clinica di 30 pazienti): vomito (24/30) perdita di peso(21/30) costipazione (5/30), presenza di massa palpabile in 5 casi su 30. Il 67% origina dal piccolo intestino, il 22% dal grosso ed in un solo caso si ha insorgenza a sede gastrica.

In 36 casi fegato e linfonodi sono sottoposti a esame per ricerca di metastasi, si riscontra positività in 23 casi (Halsey, Powers, Kamstock 2010).

Il **Leiomiosarcoma** è il terzo tumore più frequente nel cane a sede intestinale. Risulta essere più frequente rispetto alla componente benigna (leiomioma) e di solito si sviluppa in corrispondenza di piccolo intestino, raggiungendo notevoli dimensioni. Si tratta di un tumore localmente invasivo e a basso potenziale metastatico. Si

accompagna a ipoglicemia paraneoplastica, il cui meccanismo patogenetico più plausibile è la secrezione di insulina o sostanze insulinosimili (IGF-I o IGF-II) da parte del tumore. Solitamente questa alterazione è reversibile al momento dell'asportazione chirurgica della massa tumorale (Bagley, Levy, Malarkey 1996).

Nel 1992 Kapatkin e colleghi hanno effettuato uno studio sul leiomiosarcoma del cane; dei 44 casi reclutati 11 hanno localizzazione in piccolo intestino e 10 hanno localizzazione ciecale. Dei casi di piccolo intestino la laparotomia diagnostica individua la localizzazione in: 8 nel digiuno, 3 nel duodeno.

Per quanto riguarda i casi a localizzazione ciecale si ha una popolazione con razze miste (non si può valutare una predisposizione), 6 soggetti femmine e 4 maschi. L'età media è di 11,8 anni.

I segni clinici riscontrati sono: collasso (n=5), letargia, febbre, anoressia, vomito, diarrea, poliuria e polidipsia (n=2 ciascuno).

Le alterazioni di laboratorio sono: leucocitosi (n=3), anemia (n=1), ipoprotidemia (n=2), aumento ALP (n=2).

Lo studio radiografico addominale rileva la presenza in 4 casi di una massa addominale e segni di peritonite in 3 casi su 10. La presenza di metastasi tramite radiografia non è stata evidenziata in nessun caso (Kapatkin et al.1992).

Uno studio del 2003 di Cohen e colleghi ha reclutato 14 cani con diagnosi di leiomiosarcoma gastrointestinale, 6 sono a localizzazione gastrica, 1 nel duodeno, 4 a livello di digiuno, 5 nel cieco ed infine 1 a livello di colon. L'età media alla diagnosi è di 12,5 anni senza alcuna predisposizione di razza. La popolazione è suddivisa in 6 maschi castrati, 5 maschi interi e 3 femmine sterilizzate.

I segni clinici riscontrati sono: vomito (n=10) diarrea (n=5) anoressia (n=6), poliuria, polidipsia (n=5), letargia (n=4) melena (n=3), costipazione (n=1) perdita di peso (n=1). La durata dei segni clinici varia dai 5 mesi ai 5 anni. In 11 casi si effettuano esami ematobiochimici in cui si rileva la presenza di anemia (n=7) con un valore medio di ematocrito di 19.9% (range 13.7-33), ipoglicemia in 6 casi con livelli di glucosio di 58.5 mg/dL (65-120 mg/dL).

In tutti i cani si effettuano tre proiezioni radiografiche del torace e in nessuno si evidenzia la presenza di metastasi. Lo studio dell'addome viene effettuato attraverso radiografia e/o ecografia. Dallo studio radiografico si rileva la presenza di una massa addominale, l'ecografia risulta essere un test più sensibile andando a riscontrare la presenza di una massa addominale in 8 casi su 12.

In 7 casi si rileva la presenza di rottura intestinale a seguito di perforazione tumorale, la ricerca istopatologica di metastasi viene effettuata in 13 casi ed in 7 ha riscontro positivo. In 6 casi si ha metastasi del peritoneo e in un caso si ha coinvolgimento metastatico di fegato e milza (Cohen et al.2003).

GISTs tumori gastrointestinali stromali, gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate da presenza di cellule mesenchimali, che mostrano contemporaneamente differenziazione muscolare e neurale. Come già precedentemente argomentato i GISTs differiscono dai leiomiomi e leiomiosarcomi per la loro positività immunoistochimica a CD117 e vimentina. I leiomiomi e leiomiosarcomi invece esprimono actina e/o desmina.

I GISTs interessano prevalentemente grosso intestino, con predilezione per cieco, mentre stomaco e piccolo intestino sono interessati meno frequentemente (Russell et al.2007). In confronto ai leiomiosarcomi i GISTs sono localmente più aggressivi, comportando frequentemente perforazione del viscere. Il tasso metastatico è moderato (30% alla diagnosi) e le sedi più coinvolte sono linfonodi regionali, fegato e omento.

Un lavoro del 2007 di Maas e colleghi riclassifica su base istologica, clinica e immunoistochimica 72 cani con sarcoma intestinale, di questi 42 risultano essere GIST (positività a KIT e Vimentina e positività o negatività a SMA, Desmina e S-100 come da protocollo umano) 19 dei quali localizzati a piccolo intestino e 23 a localizzazione ciecale.

Nei casi localizzati a piccolo intestino si ha un'età media di 9 ± 2 anni, mentre nella localizzazione ciecale $10,9 \pm 1,8$ in entrambi i casi non si ha predisposizione di sesso o razza.

I casi localizzati nel piccolo intestino nel 100% si riscontrano dei rilievi patologici, tra manifestazioni cliniche e alterazioni di laboratorio tra cui: anoressia, letargia, diarrea (6/19), vomito (9/19), melena (8/19), dolore addominale (5/19), massa addominale palpabile (10/19), dolore addominale (10/19), anemia (8/19), in un caso si ha

perforazione intestinale ed in un caso peritonite. Il diametro medio della lesione neoplastica misura $6,3 \pm 4,7$ cm.

In caso di localizzazione ciecale in 19 casi su 23 si riscontrano rilievi patologici: anoressia, vomito (12/23), letargia (14/23), diarrea (5/23), melena e dolore addominale (4/23), massa addominale palpabile (17/23) perdita di peso (1/23) anemia (4/23), ipoglicemia, emoadrome (2/23), perforazione intestinale (7/23) e peritonite (6/23). Il diametro medio della lesione neoplastica misura $7,8 \pm 3,3$ cm (Maas et al.2007).

Un altro lavoro tratta 21 cani con diagnosi immunoistochimica di GIST, di questi il 50 % sono maschi e il 50% femmine, con un'età media alla presentazione del problema si 10,5 anni.

I dati relativi ai segni clinici sono disponibili in 5 casi, riguardo gli altri 16 la diagnosi di GIST è stato un reperto accidentale durante la necropsia. Perdita di peso e vomito si sono presentati in due casi e dolore addominale, anoressia, gonfiore addominale, massa addominale palpabile in un caso ciascuno.

Il sito di localizzazione più frequente era il grosso intestino, con 7 casi localizzati a livello di cieco, 6 nel piccolo intestino e 4 nello stomaco ed infine uno a livello di mesentere di piccolo intestino.

Le metastasi sono state riscontrate a livello di fegato (n=4), milza, peritoneo e linfonodi mesenterici in un caso ciascuno (Frost, Lasota, Miettinen 2003).

Il **plasmocitoma** intestinale è poco comune nel cane e estremamente raro nel gatto. Definito come plasmocitoma extramidollare, è costituito da cellule neoplastiche atipiche che all'immunoistochimica mostrano espressione monoclonale di Ig, anche se queste sono nella maggior parte dei casi non circolanti. La forma intestinale rappresenta circa il 4% di tutti i plasmocitomi e la localizzazione si ha prevalentemente a livello di colon e retto.

Uno studio retrospettivo del 2006 prende in esame 9 cani con plasmocitoma extramidollare a sede coloretale, 5 dei quali presentano lesione singola a livello rettale, 2 lesione singola a livello di colon e 2 presentano lesione multipla in colon e retto.

Il segnalamento e i sintomi clinici presentati non sono disponibili nello studio. In 6 casi su 9 viene condotto esame emocromo e profilo biochimico in cui non si evidenzia alcuna alterazione significativa (Kupanoff, Popovitch, Goldsmith 2006).

Il **carcinoide** è un tumore raro, origina dal sistema endocrino diffuso APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) capace di secernere amine e peptidi tra cui serotonina, somatostatina, gastrina e istamina. Uno studio condotto nel 2003 ha evidenziato in un cane affetto da carcinoide intestinale una concentrazione sierica di serotonina 10 volte maggiore rispetto ai normali standard (Sako et al.2003).

Si localizza in corrispondenza di duodeno, colon, e retto nel cane e nel gatto in corrispondenza di stomaco e piccolo intestino. Si tratta di un tumore maligno e solitamente molto aggressivo, caratterizzato da elevato potenziale metastatico, le principali sedi di metastasi sono polmoni, fegato, pancreas e linfonodi regionali. Il carcinoide si accompagna molto spesso a carcinomatosi peritoneale.

Non sono presenti in letteratura casi di carcinoide intestinale molto recenti, uno studio del 1982 tratta tre cani con diagnosi di carcinoide intestinale, due a localizzazione rettale (1 femmina di 11 anni, barboncino nano e una femmina di springer spaniel di 9 anni) e uno a livello di giunzione cieco-colica (femmina di bassotto di 9 anni che si presenta con una storia di emorragia intestinale da 5 mesi) (Sykes, Cooper 1982).

Il **polipo adenomatoso** è una neoformazione benigna con localizzazione prevalente a livello rettale nel cane, mentre nel gatto è interessato soprattutto il duodeno. Colpisce prevalentemente gatti maschi castrati in un'età media di 11,8 anni (MacDonald, Mullen, Moroff 1993).

Rappresenta la forma di transizione tra tumore benigno e adenocarcinoma, evolvendo in forma maligna nel 17-50% dei casi. La maggior parte dei polipi si presenta in forma solitaria; lesioni multiple si accompagnano a elevato tasso di recidiva dopo asportazione chirurgica.

Uno studio del 2000 riporta un caso di **osteosarcoma extrascheletrico** (diagnosi istologica) a sede intestinale (duodeno prossimale) in un gatto domestico maschio intero di tre anni di età (Stimson et al. 2000).

Nell'anno 2000 sono stati descritti quattro casi di gatti con **emangiosarcoma intestinale**. Tutti i casi in studio sono gatti domestici a pelo corto con un'età media di 13 anni. Le localizzazioni sono: colon, piccolo intestino, valvola ileo-cieco-colica e retto. In un caso (sede colon) si evidenzia perdita di appetito seguita da perdita di peso e letargia. Esame emocromo e biochimico non presentano alcuna alterazione, all'esame radiografico si evidenzia una lesione ostruttiva a livello di colon trasverso distale. L'esame ultrasonografico rileva la presenza di un ispessimento parietale, perdita della normale stratigrafia del colon e una marcata costrizione intraluminale. Si evidenziano metastasi a livello di grosso intestino, linfonodi colici e omento.

Il caso 2(localizzazione piccolo intestino) presenta una massa palpabile addominale, alla laparotomia esplorativa si evidenzia notevole progressione della patologia, il paziente muore durante il ricovero post-chirurgico.

Il caso 3 si presenta con anoressia, depressione, perdita di peso e massa addominale palpabile. La lesione occupa gran parte della valvola ileo-cieco-colica causando ostruzione, si ha coinvolgimento anche dei linfonodi cieco-colici. Si procede con l'eutanasia del paziente.

Il gatto 4 si presenta con un prolasso rettale dovuto alla lesione neoplastica. Si effettua escissione chirurgica della massa, ma 6 giorni post-chirurgia si effettua eutanasia del paziente.

In tutti e quattro i casi di emangiosarcoma intestinale la prognosi è molto scarsa e sembra non essere legata alla localizzazione (Sharpe et al.2000).

L'intestino inoltre può essere interessato secondariamente da tumori primari originanti da altre sedi, che raggiungono l'intestino sia per diffusione linfoematogena sia per estensione diretta. Tra i tumori primari a sede metastatica enterica vi sono: carcinoma pancreatico, gastrico, prostatico, uroteliale e tumori retroperitoneali. Quelli che metastatizzano per via linfoematogena sono adenocarcinoma mammario, carcinoma polmonare ed emangiosarcoma.

1.3.3 SEGNI CLINICI

I sintomi ed i segni clinici inizialmente risultano essere vaghi e in base alla sede di localizzazione neoplastica distinguiamo sintomatologie differenti. Solitamente la durata dei segni clinici varia da 6-8 settimane fino ad arrivare ad alcuni mesi. Agli stadi iniziali è difficile discriminare tra lesione infiammatoria e/o neoplastica.

In caso di neoplasia a carico di intestino tenue sono evidenti sintomi quali: vomito intermittente, ematemesi, disidratazione, dimagrimento e anoressia.

Se la lesione interessa grosso intestino si possono presentare diarrea, tenesmo, ematochezia e dischezia. In caso di lesioni molto voluminose può essere evidente sintomatologia ostruttiva intestinale che può essere parziale o completa, con secondaria perforazione e peritonite, in questo caso l'animale si presenta con dolore addominale, vomito e febbre (Cohen, Post, Wright 2003).

Gatti con linfoma intestinale possono non presentare vomito e/o diarrea, ma soltanto anoressia e/o dimagrimento, clinicamente appaiono emaciati con condizioni corporee scadenti.

Più raramente si presenta una sintomatologia acuta in seguito a intussuscezione, ostruzione e/o perforazione con possibile peritonite settica.

In caso di ipoglicemia paraneoplastica, di solito < 60 mg/dl a digiuno (leiomioma, leiomiosarcoma) si manifestano segni neurologici di gravità variabile, dal disorientamento, nervosismo, tremori, convulsioni, crisi epilettiche fino ad arrivare al coma.

1.3.4 DIAGNOSI

Il percorso diagnostico inizia con l'esame fisico in cui ci può essere riscontro di una massa addominale che può essere palpabile nel 20-40% di cani con linfoma alimentare e nel 20-50% dei cani con tumore solido intestinale non linfomatoso. L'esame digito-rettale può essere utile per valutare la presenza di una massa o di un restringimento anulare causato da tumori rettali o polipi in più del 63% dei cani.

Nel gatto circa il 50% dei casi con tumore non linfoide si presentano a visita clinica con una massa addominale palpabile, in caso di linfoma intestinale questa percentuale aumenta raggiungendo l'86%.

Gli esami del sangue non sono specifici ma possono essere utili per ricercare un eventuale sanguinamento o una possibile perdita di proteine e/o di elettroliti.

L'esame emocromocitometrico può evidenziare anemia microcitica ipocromica, legata a perdita occulta di sangue nelle feci e leucocitosi con neutrofili tossici secondaria a eventuale peritonite o necrosi tumorale.

Il profilo biochimico può segnalare ipoprotidemia (25-30% dei casi), aumento di enzimi epatici (soprattutto nel gatto) ipercolesterolemia (soprattutto nel gatto con neoplasie non linfomatose), aumento di BUN (10-30%) e ipoglicemia in caso di leiomioma e leiomiosarcoma.

Lo studio radiografico dell'addome può evidenziare la presenza di massa addominale o segni di occlusione o subocclusione dell'intestino. In uno studio del 2002 si reclutano 21 cani con diagnosi istologica di adenocarcinoma intestinale. Nove casi su ventuno sono stati sottoposti a radiografia addominale. In 3/9 si evidenzia la presenza di una massa; in 6/9 la presenza di ostruzione intestinale; in 6/9 la presenza di fluido (Paoloni, Penninck, Moore 2002).

L'ausilio del mezzo di contrasto (pasta baritata) può essere utile per individuare l'eventuale presenza di occlusione, per meglio localizzare la massa tumorale e per valutare la peristalsi intestinale.

La radiografia non è il mezzo diagnostico di scelta, viene comunque sempre compreso nell'iter diagnostico per la ricerca di metastasi polmonari.

L'ecografia ci dà molte più informazioni rispetto all'esame radiografico. Grazie all'ultrasonografia si può andare a valutare nei dettagli la parete intestinale, di cui possiamo valutarne lo spessore, la normale stratigrafia, la sua ecogenicità, la distribuzione della lesione, la peristalsi intestinale e per visualizzare l'eventuale presenza di versamento addominale e i linfonodi regionali.

Il linfoma può essere a localizzazione diffusa sia in cane che in gatto, ma solitamente ha aspetto solitario, ipoecogeno con perdita della normale stratigrafia parietale (talvolta nel gatto si assiste a mantenimento della stratigrafia). L'ispessimento parietale è simile alle lesioni infiammatorie. Può causare parziale stenosi del lume, ma raramente ostruzione completa. Presenza di linfadenomegalia regionale, anche se il reperto non è sempre presente.

L'adenocarcinoma presenta ispessimento parietale con perdita completa della stratigrafia. La lesione solitamente è solitaria e può causare ileo meccanico dato da stenosi. Spesso si ha presenza di linfadenopatia regionale.

Leiomiomi e GISTs sono spesso riportati come lesioni intramurali eccentriche, che possono raggiungere anche grandi dimensioni e raramente invadono il lume intestinale (Gaschen 2011).

Table 2 Ultrasonographic patterns of abnormal small intestinal wall layering	
Pattern	Commonly Associated With
Altered	
One or more layers are selectively thickened	IBD, lymphoma, eosinophilic enteritis
One or more layers have an abnormal echogenicity	Thickened muscularis in cats Fungal infections
Transmural Loss	
No layers are present between the mucosa and serosa	Lymphoma, adenocarcinoma Fungal infections
Concentric Loss of Layering	
Wall uniformly affected in cross section	Lymphoma
Eccentric Loss of Layering	
Wall not uniformly affected in cross section Can extend outward through the serosa	Leiomyosarcoma

(modificato da Gaschen2011)

In caso di mastocitoma intestinale felino nella maggior parte dei casi si evidenzia lesione focale, ipoecogena con alterazione della stratigrafia parietale in cui lo strato più interessato è la muscularis mucosae (Laurenson et al.2011).

Nell'interpretazione dello studio ecografico per discriminare una lesione neoplastica da una infiammatoria è importante ricordarsi che:

-una enterite linfoplasmocitaria non può essere distinta da un linfoma su base ecografica.

-l'infiltrazione neoplastica è più spesso focale, mostra un ispessimento parietale maggiore e causa perdita di normale stratigrafia rispetto a una lesione infiammatoria.

-La linfadenomegalia appare più marcata in caso di lesione neoplastica. I linfonodi metastatici solitamente appaiono aumentati di volume, di forma rotonda e ipoecogeni (Gaschen 2011).

L'ecografia può inoltre essere utilizzata come guida per eseguire esame citologico e/o istopatologico.

L'endoscopia con biopsia rappresenta l'esame d'elezione per lo studio di duodeno e colon e dovrebbe essere eseguita in tutti i casi di sospetta neoplasia intestinale.

Uno dei più grandi limiti di questa tecnica è non poter valutare i linfonodi regionali o altri visceri ai fini della completa stadiazione, inoltre la superficialità del prelievo in alcuni casi può ostacolare la differenziazione rispetto a forme benigne e non permette di apprezzare la profondità di infiltrazione.

Studi recenti hanno dimostrato che la citologia consente in molti casi di emettere diagnosi corretta di neoplasia intestinale (Sharkey, Seelig, Overmann 2014). Come già argomentato nella parte precedente uno studio italiano del 2006 dimostra una maggiore concordanza diagnostica tra citologia con tecnica per apposizione di biopsia e istologia rispetto alla tecnica per agoaspirazione ecoguidata (Bonfanti et al.2006). In caso di versamento addominale è sempre indicata l'analisi citologica del fluido.

L'immunoistochimica è utile nell'identificare l'immunofenotipo in corso di linfoma e si utilizza anche per effettuare diagnosi differenziale tra GIST e leiomiosarcoma. Può essere utile ricorrere a colorazioni immunoistochimiche in caso di adenocarcinomi mucosecarnenti in grado di dimostrare la presenza di mucopolisaccaridi (colorazione PAS; alcian).

Infine nel caso in cui altre tecniche diagnostiche meno invasive non siano state utili ai fini di ottenere una diagnosi definitiva si ricorre alla laparotomia esplorativa.

L'istopatologia rimane il gold standard per la diagnosi di neoplasia intestinale.

1.3.5 TERAPIA

La stadiazione del paziente (metodo TNM precedentemente descritto) è necessaria per l'impostazione di un'adeguata terapia.

La terapia d'elezione per i tumori intestinali maligni non ematopoietici è la chirurgia con ampia exeresi. Nel caso in cui il paziente verrà sottoposto a chirurgia risulta necessaria una valutazione con TC. Si consiglia terapia chirurgica anche in caso di adenomi e polipi adenomatosi a causa del loro potenziale maligno. I polipi rettali possono essere approcciati in maniera meno invasiva, attraverso la cauterizzazione mediante endoscopia. Uno studio del 2014 dimostra che un polipo adenomatoso sessile coloretale (2 cm di diametro) può essere approcciato con questa metodica ottenendo degli ottimi risultati, polipectomia e nessun segno di recidiva nei 36 mesi successivi (Coleman, Beirent, Weisse 2014).

Si raccomandano margini di 2 cm per polipi rettali, 3-6 cm per adenocarcinomi rettali (Morello et al.2008) e altri tumori maligni in questa sede e 5-8 cm per tumori di piccolo e grosso intestino.

Se non è possibile ottenere radicalità di escissione è consigliabile effettuare comunque una chirurgia di tipo palliativo per mantenere almeno temporaneamente pervietà intestinale o per risolvere eventuali complicanze ostruttive.

Il tipo d'intervento è influenzato da sede d'insorgenza della neoplasia intestinale, sua estensione, istotipo e condizioni generali del paziente.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento di tumori intestinali non linfomatosi non è ancora ben definito, pochi sono i lavori in letteratura.

Sembra essere indicata per il trattamento adiuvante di tumori con metastasi regionali e/o a distanza, altro impiego si ha in casi di chirurgia non radicale in cui si effettua la chemioterapia nel periodo postoperatorio, per sterilizzare i margini di escissione e ridurre la percentuale di recidiva locale.

La molecola più efficace sembra essere la doxorubicina utilizzata in mono o polichemioterapia nel cane associata a 5-fluorouracile, alla dose di 30 mg/m² nel cane e 1 mg/kg nel gatto, somministrata ogni 3 settimane per 5-6 trattamenti.

Nel trattamento di adenocarcinomi gastroenterici metastatici è stata recentemente valutata l'efficacia di cisplatino, 60 mg/m² ev ogni 3 settimane associato a 5-fluorouracile 150 mg/m² una volta a settimana per 6 cicli.

In caso di GIST dati i risultati in medicina umana con imatinib, inibitore tirosinchinasico, è ipotizzabile utilizzare questo chemioterapico anche nel cane in cui si ha la stessa mutazione a livello c-kit (Kobayashi et al. 2012).

Il linfoma intestinale risponde bene a chemioterapia sistemica, mentre la chirurgia è indicata solamente in caso di ostruzione. Diversi sono i protocolli che possono essere utilizzati, solitamente l'approccio è polichemioterapico.

Nel linfoma a basso grado del gatto si somministra clorambucile 0,2 mg/kg sid e prednisone. Uno studio del 2010 su 28 gatti con diagnosi istologica di linfoma a piccole cellule propone un protocollo con Clorambucile a 20 mg/m² POS ogni due settimane e glucocorticoidi (prednisone o prednisolone, in due casi su 28 utilizzato desametasone) iniziati a dosaggi diversi (2 mg/kg-1,5mg/kg- 1mg/kg) per poi scalare dopo una settimana tutti a 1 mg/kg. Il protocollo si prolunga fino all'ottenimento di una remissione clinica, quindi una completa remissione dei segni clinici, ottenuta in 27 casi su 28.

In nove casi su 28 si assiste a una recidiva che viene approciata con Ciclofosfamide 200-250mg/m² per due somministrazioni a settimana ogni due settimane, più prednisolone 5mg. Nel 100% dei casi si ottiene una remissione clinica completa (Stein et al. 2010).

In alternativa è possibile somministrare monochemioterapia con lomustina 50-60 mg/m² po da ripetere ogni 4-6 settimane.

I linfomi ad alto grado richiedono protocolli più aggressivi, è stato dimostrato che la combinazione di doxorubicina e L-asparaginasi si associa a prognosi migliore.

Sono presenti diversi protocolli tra cui:

-COP: Ciclofosfamide+ Vincristina+Prednisolone

-CHOP: Ciclofosfamide +Doxorubicina+ Vincristina+ Prednisolone

-L-CHOP: protocollo CHOP in associazione a l-asparaginasi (enzima ad attività antineoplastica)

-AMC: Vincristina+Ciclofosfamide+Doxorubicina+Metotrexate+L-asparaginasi+Prednisone.

Uno studio del 2015 sull'utilizzo del protocollo modificato dell'università Wisconsin-Madison nel trattamento di linfoma felino a grado intermedio e alto evidenzia che il linfoma a localizzazione gastroenterica presenta una significativa riduzione di risposta completa al trattamento (regressione di tutti i segni clinici misurabili) rispetto alle altre forme. Importante considerare che 7 casi su 75 presentano Large Granular Lymphoma che sappiamo essere caratterizzato da prognosi peggiore (Collette et al. 2015).

In caso di adenocarcinoma del colon metastatico uno studio del 2012 sul gatto (18 casi) afferma l'utilità della chirurgia (colectomia parziale) seguita da chemioterapia adiuvante con carboplatino somministrato in media 200mg/m² ogni 4 settimane per una media di 5 somministrazioni a gatto. Con questo trattamento si ottiene un tempo medio libero da sintomi di 251 giorni (range 37-528 giorni) e un tempo di sopravvivenza medio di 269 giorni (range 40-533 giorni) (Arteaga, McKnight, Bergman 2012).

Per la terapia del carcinoide intestinale uno studio condotto in Italia nel 2008 dimostra per la prima volta l'efficacia del Carboplatino nel trattamento di questa neoplasia. Un maschio castrato di 10 anni si presenta con un'anamnesi di costipazione e tenesmo. Alla palpazione addominale si nota la presenza di una massa a livello digiunale, confermata all'esame ecografico. Dopo chirurgia e asportazione della massa si ottiene una diagnosi istologica di carcinoide non metastatico. Il paziente successivamente viene sottoposto a chemioterapia con 4 dosi di carboplatino(300mg/m²) una ogni tre settimane senza dare alcun segno di tossicità. Il cane dopo 13 mesi dalla fine della chemioterapia risulta sempre in remissione clinica (Spugnini et al.2008).

In caso di mastocitoma intestinale felino la terapia d'elezione è chirurgica e prevede ampia resezione (5-10 cm), dato il comportamento biologico aggressivo e la difficoltà di escissione radicale è indicata la chemioterapia adiuvante con Lomustina.

Alcuni tumori intestinali del cane sovraesprimono COX-2 nelle fasi precoci di malattia (McEntee, Cates, Neilsen 2002). Per questo motivo può essere considerato come potenziale bersaglio in strategie terapeutiche.

L'uso della radioterapia in corso di trattamento di neoplasie intestinali è molto limitato in veterinaria, sia per la sede che per scarsa radiotolleranza dell'intestino. Un'eccezione è rappresentata da linfoma rettale, che risponde dopo poche sedute.

1.3.6 PROGNOSI

La prognosi dipende da tipo istologico, dal grado di estensione locoregionale, dalla localizzazione primitiva, dalle condizioni generali del soggetto e dalla presenza o meno di metastasi.

Il linfoma gastroenterico nel cane si accompagna generalmente a breve sopravvivenza, questo lavoro riporta dati sconcertanti in quanto i cani in studio sono sopravvissuti per 13 giorni (Frank, Reimer, Kass, Kiupel 2007). Altri studi riportano periodi più lunghi come 2-3 mesi. Meno del 20% sopravvive all'anno.

Nella specie felina la prognosi è sfavorevole se si tratta di linfoma ad alto grado, se trattati con chemioterapia sopravvivono a 3 mesi, la sopravvivenza mediana aumenta fino a 7-10 mesi se i protocolli di chemioterapia includono doxorubicina.

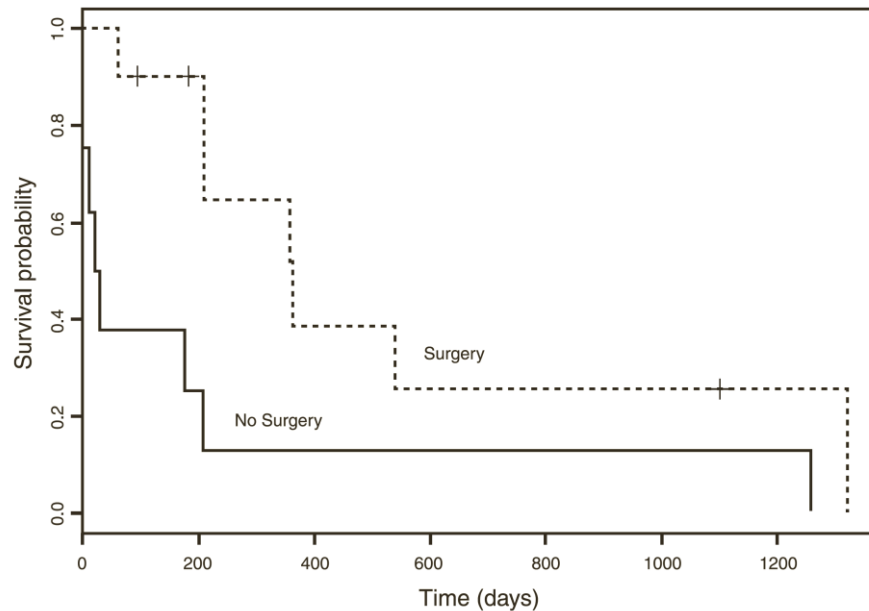
I linfomi alimentari a basso grado si accompagnano a sopravvivenza più lunga. Nel gatto con linfoma alimentare a piccole cellule sottoposto a chemioterapia (protocollo con Clorambucile 20 mg/m² ogni due settimane più glucocorticoidi) si ottengono tempi medi di remissione clinica di 786 giorni (Stein et al. 2010).

In caso di adenocarcinoma di piccolo intestino del gatto uno studio del 2011 valuta i tempi di sopravvivenza in animali sottoposti a trattamento chirurgico e non. Si tratta di uno studio su 18 gatti con diagnosi citologica o istologica di adenocarcinoma intestinale. Dieci di questi sono stati sottoposti a chirurgia (6/10 presentano linfadenopatia dei mesenterici; 3/10 noduli metastatici addominali diffusi; 3/10 ascite) con exeresi della massa e anastomosi intestinale. Dallo studio non emerge l'utilizzo di nessun tipo di terapia post-chirurgica.

Nove gatti su dieci hanno ottenuto un tempo di sopravvivenza medio post-chirurgico di 1320 giorni.

In un solo caso non è stato possibile effettuare escissione completa di margini, questo paziente ha ottenuto un tempo di sopravvivenza post-chirurgico di 2 mesi, tempo nettamente inferiore al restante gruppo.

Gli otto gatti a cui non è stato effettuato alcun tipo di trattamento (3/8 sospetto di metastasi sia toraciche che addominali) hanno ottenuto un tempo medio di sopravvivenza di 22 giorni.



(modificato da Green et al.2011)

In caso di adenocarcinoma di colon-retto nel cane la sopravvivenza media è di 233 giorni dopo escissione chirurgica, il genere maschile sembra avere prognosi migliore (Paoloni, Penninck, Moore 2002).

In merito a GIST uno studio del 2011 riporta cani con diagnosi di GIST confermata all'immunoistochimica e sottoposti a chirurgia. Si ottiene un MST di 365 giorni. Un caso con presenza di metastasi al momento della chirurgia viene sottoposto a chemioterapia con una singola somministrazione di doxorubicina e ha ottenuto una sopravvivenza di 201 giorni. Un altro caso sottoposto a chemio (1 dose di doxorubicina ogni tre settimane ripetuto per 5 cicli) che non presentava metastasi al momento della chirurgia, è risultato ancora vivo al momento dell'ultimo follow up ottenendo tempi di sopravvivenza di 735 giorni (Gillespie et al. 2011).

Secondo uno studio del 2007 il diametro della massa tumorale nei GIST risulta essere un importante indicatore prognostico a differenza dell'indice mitotico considerato in passato come tale (Maas et al.2007).

In caso di mastocitoma gastrointestinale nel cane la prognosi è scarsa, uno studio del 2000 riporta tempi di 16 giorni (Takashi et al.2000).

Nel gatto la prognosi per mastocitoma intestinale in letteratura generalmente viene riportata come molto scarsa. Uno studio del 2015 riporta dati più incoraggianti:

Case (sample)	Breed	Age (years)	Sex	Location	Metastasis at diagnosis	Morphological type	MI	Therapy	Survival (cause of death)
1 (surgical)	DSH	13	M	Large intestine	NA	Moderately differentiated	3	Surgery	NA
2 (biopsy)	DSH	15	F	Small intestine	NA	Well differentiated	2	NA	NA
3 (surgical)	DSH	10	F	Ileo-caeco-colic junction	None	Moderately differentiated	2	Surgery (non-infiltrated margins)	28 days (MCT)
4 (NA)	Persian	14	F	Small intestine	None	NA	NA	None	285 days (MCT)
5 (surgical)	Persian	14	F	Small intestine	None	Moderately differentiated	4	Surgery (non-infiltrated margins), corticosteroids	402 days (MCT)
6 (surgical)	DSH	NA	M	Small intestine	Mesenteric lymph node	Poorly differentiated	3	Surgery (infiltrated margins)	30 days (MCT)
7 (surgical)	DSH	7	M	Small intestine	Mesenteric lymph node	Poorly differentiated	6	Surgery (non-infiltrated margins)	2 days (MCT)
8 (surgical)	DSH	10	F	Ileo-caeco-colic junction	Mesenteric lymph node	Poorly differentiated	12	Surgery	3 days (MCT)
9 (biopsy)	DSH	11	M	Large intestine	None	Well differentiated	1	Masitinib	538 days (MCT)
10 (NA)	DSH	9	F	Small intestine	NA	NA	NA	Corticosteroids	Alive, 480 days
11 (biopsy)	DSH	13	F	Large intestine	NA	Well differentiated	0	None	372 days (other)
12 (biopsy)	DSH	11	M	Large intestine	None	Well differentiated	2	Toceranib	488 days (MCT)
13 (surgical)	DSH	9	F	Small intestine	None	Moderately differentiated	2	Surgery	Alive, 472 days
14 (biopsy)	DSH	NA	F	Small intestine	Mesenteric lymph node	Well differentiated	0	Corticosteroids	329 days (MCT)
15 (biopsy)	DSH	15	M	Small intestine	Mesenteric lymph node, liver	Well differentiated	0	NA	NA
16 (surgical)	DSH	14	M	Large intestine	NA	Moderately differentiated	1	Surgery (non-infiltrated margins)	NA
17 (surgical)	DSH	10	M	Small intestine	NA	Moderately differentiated	2	Surgery (non-infiltrated margins); masitinib	Alive, 90 days

MI = mitotic index; NA = not available; DSH = domestic shorthair; M = male; F = female

(modificato da Sabbatini et al.2015)

Due gatti su 17 non sono stati sottoposti ad alcun trattamento; uno è sopravvissuto per 285 giorni, l'altro per 372 giorni.

Tre su 17 hanno effettuato una terapia con inibitori tirosin-chinasici; due con Masitinib (538 giorni e l'altro sottoposta anche a chirurgia e sempre vivo).

Tre su 17 hanno effettuato trattamento con corticosteroidi ottenendo un MST di 400 giorni.

In nove casi su 17 è stata effettuata chirurgia, di questi, solo di 13 si conosce il follow up e in circa la metà dei casi 6/13 si è ottenuto una sopravvivenza superiore ad un anno (Sabatini et al.2015).

La prognosi per quanto riguarda i tumori benigni intestinali è eccellente e la rimozione chirurgica è curativa.

1.3.7 COMPARAZIONE CON UMANA

I tumori del piccolo intestino nella specie umana risultano essere rari, sia per quanto riguarda quelli benigni che quelli maligni (Blanchard et al.2000).

I tumori di natura benigna si possono ritrovare a livello di duodeno, digiuno ed ileo (in ordine di incidenza) e solitamente appaiono come lesioni singole o multiple di piccole dimensioni che nella maggior parte dei casi rimangono asintomatiche e molto spesso sono reperti occasionali in sede necroscopica. Nel caso in cui queste neoformazioni raggiungano notevoli dimensioni possono causare fenomeni ostruttivi. I tumori di maggior riscontro in questa sede sono: polipi iperplastici, adenomi, lipomi ed emangiomi.

I tumori maligni che coinvolgono il piccolo intestino risultano essere meno del 2% di tutti i tumori che colpiscono l'intero tratto gastrointestinale.

L'incidenza di tumori maligni nel 2007 negli Stati Uniti d'America è stata di 5640 nuovi casi, di cui 2940 riscontrati in pazienti di sesso maschile e 2700 in pazienti di sesso femminile (American Cancer Society 2007). Il rapporto di incidenza tra maschi e femmine è di 1,4:1. Inoltre le persone di colore sembrano avere un rischio pari al doppio rispetto alle persone bianche nello sviluppo di carcinoma del piccolo intestino (Haselkorn, Whittemore, Lilienfeld 2005).

La prevalenza di tumori di piccolo intestino aumenta con l'aumentare dell'età, con un'età media di circa 60 anni. L'adenocarcinoma tende a presentarsi in soggetti più anziani.

L'istotipo più frequente è l'adenocarcinoma, seguito poi da GIST e carcinoide.

Solitamente i pazienti si presentano con nausea, vomito, ostruzione intestinale, dolore addominale e perdita di peso. Meno comune il riscontro di sanguinamento gastroenterico.

Il trattamento di scelta è di tipo chirurgico in caso di adenocarcinoma, ma nel caso in cui sia impossibile la resezione per elevata estensione della lesione o per presenza di metastasi a distanza si procede con la chemioterapia. Discreti risultati vengono ottenuti con terapia con 5-fluorouracile.

Per quanto riguarda il grosso intestino i tumori di colon-retto sono i più comuni con un'alta percentuale di carcinoma che rappresenta una grande causa di mortalità a livello mondiale, da alcuni studiosi definito *big killer* (Rim et al. 2009).

L'incidenza è relativamente uguale nel sesso maschile e femminile, l'*American Cancer Society* ha stimato la diagnosi di tumore di colon-retto in 45890 maschi e 47200 negli USA nel 2014 (Siegel et al 2014). L'età risulta essere un fattore di rischio, l'età media alla diagnosi è di circa 68 anni (National Cancer Institute 2015).

Numerosi sono i fattori predisponenti, alcuni già accertati altri sempre in fase di studio, tra cui fattori genetici, dietetici ed ambientali.

Studi recenti hanno dimostrato un aumento del rischio di sviluppo di tumori colon-rettali in soggetti con dieta ricca di carni rosse e grassi animali e una diminuita assunzione di frutta e verdura. Uno studio del 2010 dimostra come una ricca assunzione di fibre può essere associate a una diminuzione di sviluppo di tumore colon-rettale (Aune et al.2011).

Anche l'assunzione di alcool e il fumo di sigaretta risultano essere fattori predisponenti nello sviluppo di questo tipo di tumore (Cho et al.2012; Tsoy et al.2009).

La sintomatologia è differente in base alla localizzazione: a livello di colon destro si presentano sintomi aspecifici quali stanchezza, anoressia, anemia e dolore, per questo motivo in genere diagnosticati più tardivamente.

A livello di colon sinistro si presenta tenesmo, sangue nelle feci, difficoltà alla defecazione e occlusione intestinale. Le metastasi insorgono più frequentemente e si hanno a livello epatico, polmonare, osseo e peritoneale.

Il trattamento è differente in base alla sede di origine (retto o colon), il tumore del retto non metastatico è solitamente approcciato con radioterapia.

Il trattamento del colon come primo approccio è chirurgico, la terapia adiuvante viene eseguita con 5-fluorouracile e oxaliplatino. In caso di patologia metastatica si effettua l'approccio con polichemioterapia.

Grazie all'introduzione della polichemioterapia la sopravvivenza è passata da 6 mesi a più di 20 mesi.

I tumori dell'ano rappresentano circa il 4% delle neoplasie dell'intero tratto gastroenterico e si ha prevalenza nel sesso femminile.

L'insorgenza è strettamente correlata a infezioni virali genitali da papillomavirus e HIV, più raramente fumo di sigaretta e uso prolungato di corticosteroidi. Nell'80% dei casi si tratta di carcinoma squamocellulare.

I primi sintomi sono prurito, bruciore, tenesmo, irritazione anale, senso di peso e corpo estraneo emorragia, pollachiuria, ematuria e dolore persistente. Nell'uomo può insorgere impotenza e nella donna si possono verificare metrorragia e vaginite.

Un corretto esame ginecologico e/o esplorazione rettale può mettere in evidenza la presenza di lesione ulcerata e di linfonodi inguinali palpabili. La conferma diagnostica si ha con esame istopatologico.

La chirurgia risulta essere la terapia d'elezione, al contrario in caso di malattia metastatica si preferisce l'approccio radio-chemioterapico, eventualmente seguito da chirurgia.

La sopravvivenza nel 50-80% dei casi raggiunge i 5 anni dopo la chirurgia, intorno al 60% dopo trattamento chemioterapico e l'80% con combinazione di radio-chemioterapia.

CAPITOLO 2

Obiettivo dello studio

Lo scopo di questa tesi è quello di svolgere uno studio retrospettivo di casi di cani e gatti che si sono presentati nel decennio compreso tra l'anno 2005 e l'anno 2015 presso *l'Ospedale didattico veterinario Mario Modenato* con diagnosi istologica e/o citologica di neoplasia gastroenterica. Per incrementare la casistica abbiamo compreso nel lavoro anche pazienti provenienti da una clinica privata esterna presente sul territorio.

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di valutare la popolazione dal punto di vista epidemiologico, cercando inoltre di valutare i valori clinici e clinico-patologici tipici di questo tipo di malattia.

CAPITOLO 3.

Materiali e metodi

Nel presente studio sono stati presi in considerazione cani e gatti che si sono presentati dal gennaio 2005 al dicembre 2015 presso l'Ospedale Didattico Veterinario *Mario Modenato* dell'Università di Pisa con diagnosi istologica e/o citologica di neoplasia gastrointestinale. Al fine di incrementare la casistica sono stati selezionati con i medesimi criteri pazienti provenienti da una clinica privata esterna presente sul territorio.

La ricerca dei casi dopo il 2010 è stata effettuata principalmente attraverso il sistema di archiviazione informatico OCIROE presente presso la nostra struttura; per quanto riguarda i casi antecedenti all'anno 2010 la ricerca è stata eseguita attraverso archiviazione cartacea quindi tramite lo studio di schede cliniche archiviate nella biblioteca del nostro ospedale.

I tratti gastroenterici che sono stati presi in considerazione nello studio sono esofago, stomaco e intestino, sono stati esclusi i casi oncologici del cavo orale. Il lavoro sin dalle prime fasi è stato distinto ed indipendente, distinguendo il lavoro nelle due specie di appartenenza (cane e gatto) e in base alla localizzazione distinguendo tumori di esofago, stomaco, piccolo e grosso intestino.

La raccolta dei casi è partita dai referti istopatologici e/o citologici. Successivamente, per ogni caso, è stata effettuata una valutazione della cartella clinica risalendo ai dati anamnestici, della visita clinica e degli accertamenti diagnostici, sia di laboratorio che di diagnostica per immagini.

Sono stati presi in considerazione i dati riferiti al momento della prima visita del paziente. Durante il racconto del proprietario sono stati valutati nello studio dati come: vomito, rigurgito, diarrea, nausea, scialorrea, abbattimento, disappetenza, PU/PD, melena, costipazione, tenesmo, borborigmi, flatulenze. In alcuni casi è stato possibile

discriminare se questi segni siano stati acuti (durata dei sintomi inferiori alle tre settimane) o cronici (durata superiore alle tre settimane).

Per quanto riguarda la visita clinica i dati presi in considerazione nello studio sono stati: peso, temperatura (solo in caso di ipertermia), disidratazione. Inoltre è stata valutata l'eventuale presenza di una massa addominale palpabile oppure in caso di soggetti con neoplasia localizzate nel grosso intestino è stata presa in considerazione l'eventuale presenza di una massa all'esplorazione digito-rettale.

Dell'emocromo è stata posta attenzione ai seguenti parametri: RBC (conta eritrocitaria), Hct (ematocrito), Hgb (Emoglobina), Mcv (volume corpuscolare medio), Plt (conta piastrinica), Mpv (Volume piastrinico medio), Pct (Piastrinocrito), WBC (conta leucocitaria) e, nel caso di indagine morfologica, Neutrofili, Linfociti, Eosinofili e Monociti. Per quanto riguarda l'esame biochimico abbiamo valutato proteine totali, albumina, ferro, colesterolo, glicemia, urea e bilirubina.

Per quanto concerne la diagnostica per immagini sono state valutate le indagini radiografiche (Rx torace e/o addome) per la ricerca di segni evidenti di neoplasia gastroenterica primaria e/o secondaria. L'esame ultrasonografico dell'addome e della zona del collo (in caso di neoplasie esofagee) con diversi criteri di ricerca distinti in base alla localizzazione del tumore:

- ✓ ESOFAGO: spessore ed ecogenicità parete, stratigrafia, distribuzione della lesione e presenza o meno di linfadenomegalia regionale.
- ✓ STOMACO: spessore parete, distribuzione della lesione, presenza o assenza di linfadenomegalia regionale e altri reperti addominali.
- ✓ INTESTINO: spessore parete, distribuzione della lesione, presenza o meno di linfadenomegalia regionale, altri reperti addominali.

Come tecnica di diagnostica per immagini avanzata è stata presa in considerazione, là dove presente, la tomografia computerizzata (TC).

Una volta completato il percorso diagnostico si è valutato l'iter terapeutico, sia esso chirurgico che medico e, in quest'ultimo caso, di supporto, palliativo o curativo.

Infine abbiamo studiato il follow up del soggetto, quindi come si è evoluta la patologia e come il paziente ha risposto ad una eventuale terapia sia essa chirurgica, medica o un'associazione di esse. Attraverso la valutazione delle successive schede cliniche si sono valutate le condizioni cliniche del paziente nei successivi controlli post-diagnosi o terapia; la storia del paziente è terminata o con la data dell'ultimo controllo, in questo caso si ha perdita del follow-up, oppure con la data del decesso sia essa per eutanasia o morte spontanea dovuta o meno alla progressione della malattia neoplastica.

Statistica

Nel nostro lavoro non è stato possibile effettuare uno studio statistico in quanto in base ai nostri criteri di inclusione è stato possibile reclutare un basso numero di casi, 64 in tutto ma appartenenti a categorie diverse.

E' stata comunque effettuata una statistica di tipo descrittivo

CAPITOLO 4.

Risultati

Nel periodo di studio sono stati reclutati in totale 64 casi, di cui: 2 neoplasie esofagee, 9 neoplasie gastriche e 53 neoplasie a localizzazione intestinale.

4.1 ESOFAGO

I casi reclutati con neoplasia esofagea sono due. Una femmina sterilizzata di Bracco di 5 anni con diagnosi citologica di carcinoma squamocellulare localizzato a circa 10 cm dallo iato craniale (reperto ecografico).

I segni clinici riscontrati sono: vomito, disoressia, perdita di peso e depressione. La durata di questi segni clinici è superiore alle tre settimane.

All'esame emato-biochimico i rilievi anormali presentati sono neutrofilia e iperprotidemia. La diagnostica per immagini ci è utile per la localizzazione della neoplasia, sia l'esame ecografico che radiografico ci confermano la presenza di una massa focale a 10 cm dallo iato craniale senza interessamento dei linfonodi regionali. L'iter diagnostico prosegue con un FNA ecoguidato della massa sospetta e si emette una diagnosi citologica di neoplasia maligna di probabile origine squamosa.

Il soggetto non viene sottoposto a chirurgia e la lesione non viene studiata dal punto di vista istopatologico. Si prescrive una terapia con antiemetici, antiacidi e antibiotici della durata di 7 giorni.

A una settimana dalla prima visita il cane si presenta con peggioramento della sintomatologia, in questa data si ha perdita definitiva del follow-up del paziente.

L'altro caso è un gatto europeo maschio castrato di 11 anni con diagnosi istologica di sarcoma, la TC eseguita a livello toracico localizza la lesione nel mediastino craniale; i dati disponibili riguardano unicamente la diagnostica per immagini (ecografia e radiografia regione del collo, TC torace con mezzo iodato) esame citologico e istologico.

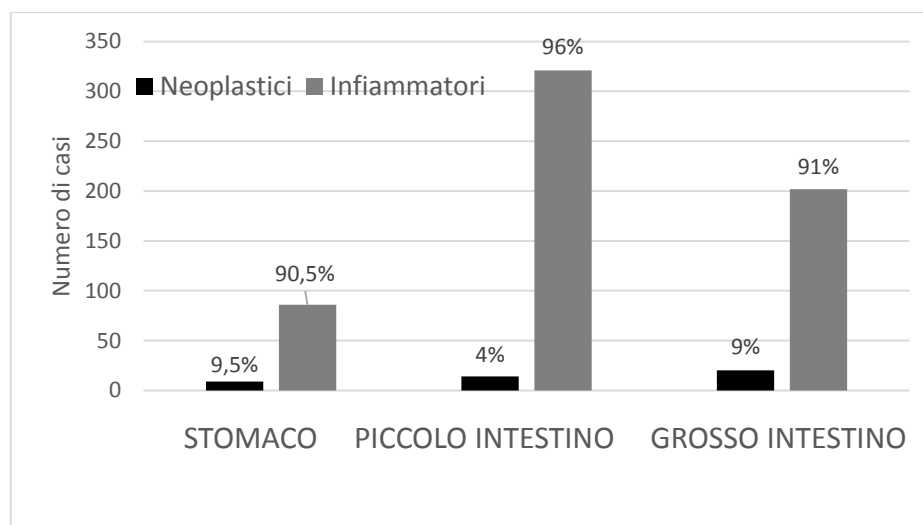
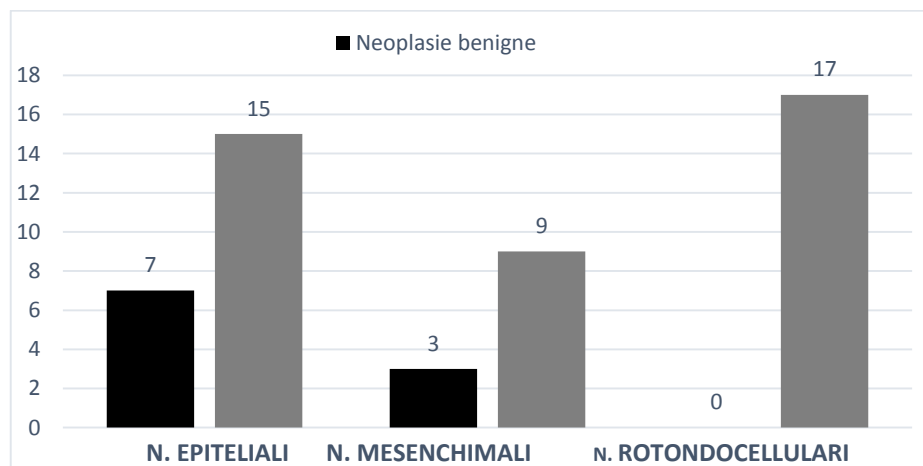
La diagnostica per immagini ci evidenzia la presenza di una massa di 6x3,5x4 cm (TC) focale localizzata nel mediastino craniale con linfadenomegalia del linfonodo ascellare e del mediastinico craniale.

La citologia effettuata da apposizione per biopsia non è concorde alla diagnosi istopatologica in quanto emette una diagnosi di sospetto carcinoma squamo-cellulare.

Non si hanno dati riguardanti la terapia, sia essa chirurgica, medica e/o chemioterapica. Nello stesso giorno in cui si emette diagnosi si ha perdita definitiva del follow-up.

4.2 NEOPLASIE NEL CANE

Nel cane è stata effettuata una valutazione epidemiologica della popolazione, che comprende sia la localizzazione gastrica che enterica. Delle 51 neoplasie presenti solo in 10 casi si tratta di neoplasie benigne e tutte sono localizzate nel grosso intestino. Per quanto riguarda le neoplasie maligne in 17 casi su 15 si tratta di neoplasie rotondocellulari, in 15 casi di neoplasie epiteliali e in 9 casi di neoplasie mesenchimali. Inoltre è stato effettuato uno studio sull'incidenza dei soggetti con stati neoplastici rispetto a soggetti con stati infiammatori (su base ecografica), ottenendo una netta prevalenza di stati infiammatori rispetto ai neoplastici in tutte e tre le localizzazioni (stomaco, piccolo intestino, grosso intestino).



4.2.1 STOMACO

I casi di neoplasia gastrica reclutati nei dieci anni di studio sono 9 e tutti appartengono alla specie canina, non abbiamo casi di neoplasia gastrica nel gatto.

Gli istotipi presenti sono: adenocarcinoma (n=5), linfoma (n=2), plasmocitoma (n=1), leiomiomasarcoma(n=1). Un caso di linfoma (caso n.7) presenta coinvolgimento sia gastrico che intestinale, quindi sarà preso in considerazione in entrambe le sezioni. In tutti i casi la diagnosi è istologica ed in 5/9 si ha anche indagine di tipo citologico ed in 5/5 si ha concordanza tra istopatologia e citologia. L'istologia è stata utile nel caso n.4 per valutare il coinvolgimento metastatico linfonodale.

L'età media di presentazione della neoplasia è di 10.3 anni (6-14 anni), si ha un rapporto tra maschi e femmine di 2:1 con sei soggetti maschi (tutti interi) e 3 soggetti femmine (2 intere e una sterilizzata). Dato l'esiguo numero di casi non si può valutare se ci sia o meno una eventuale predisposizione di razza. Le razze presenti in studio sono: meticcio(n=2), Golden retriever (n=1), Cocker Spaniel (n=1), Barbone (n=1), Dobermann (n=1), Setter (n=1), Border Collie (n=1), Labrador (n=1). Il peso medio è di 23,3 kg (dato disponibile in 8 casi su 9).

I dati riferiti all'anamnesi sono disponibili in 8 casi su 9.

I segni clinici riportati sono: vomito (6/9), disappetenza (5/9), nausea (4/9), diarrea (2/9), rigurgito (1/9), scialorrea (1/9), flatulenza (1/9), PU/PD (1/9), melena (1/9), stitichezza (1/9), abbattimento (1/9).

In 5 casi su 6 il vomito ha andamento cronico quindi presente da più di tre settimane.

Gli esami di laboratorio sono disponibili in 8 casi su 9, non in tutti i casi però sono disponibili tutti i parametri inclusi nel nostro studio in quanto non presenti nei profili di esame richiesti dal medico curante.

Le alterazioni riscontrate sono: neutropenia (2/9 in un caso lieve) ipoprotidemia (2/9) in entrambi i casi accompagnata da ipoalbuminemia, iperbilirubinemia (2/9), monocitopenia (2/9), ipercolesterolemia (2/9), ipocolesterolemia (2/9), uremia (2/9), ipoglicemia (1/9), ipersideremia (1/9), ipoazotemia (1/9), neutrofilia (1/9), anemia grave (1/9).

Per quanto riguarda la diagnostica per immagini l'esame ultrasonografico addominale è stato eseguito in tutti i casi. In 9 casi su 9 si evidenziano alterazioni.

In 8 casi è stato possibile valutare lo spessore della parete gastrica ed in tutti e 8 è stato riscontrato un suo aumento. Nel caso n.1 si arriva addirittura ad un ispessimento di 3 cm.

In 7 casi su 9 è stato riscontrato il coinvolgimento linfonodale. I linfonodi coinvolti sono linfonodi pancreatici e ipogastrici, linfonodi portalì, e nel caso 7 si ha coinvolgimento di tutti i linfonodi mediastinici. Queste lesioni sono state confermate istologicamente in un solo caso.

L'indagine radiografica del torace è stata eseguita in 5 casi su 9, in un solo caso (n.9) si ricorre all'utilizzo del mezzo di contrasto con bario per lo studio della lesione.

In nessun caso si assiste alla presenza di lesioni toraciche riferibili a metastasi.

Nel caso n.9 in cui è stato eseguito uno studio con mezzo di contrasto è stato possibile evidenziare una dilatazione esofagea ed un ritardo di riempimento gastrico con brusco arresto del pasto baritato a livello di esofago caudale.

La TC non è stata utilizzata in nessun paziente.

La chirurgia è stata effettuata in 6 casi su 9 e di questi in soli 3 casi è stata utilizzata come mezzo terapeutico in cui viene effettuata l'exeresi della massa, in un solo caso accompagnata da linfanedectomia.

Per quanto riguarda la terapia in 6 casi su 9 si ricorre all'utilizzo di una terapia medica di supporto mediante la prescrizione di gastroprotettori, antiacidi, antiemetici, integratori ed antibiotici.

In 4 casi su 9 i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia.

In un caso (n.9) il soggetto era affetto da un concomitante carcinoma dei sacchi anali e quindi già in corso di metronomica al momento della diagnosi di leiomiosarcoma gastrico. Il protocollo di metronomica del paziente era Ciclofosfamide e Celecoxib. Il paziente n.1 ha iniziato la chemioterapia metronomica circa 15 giorni dopo la diagnosi istologica di ADK, con assunzione di Ciclofosfamide e Celecoxib.

Il paziente n.6 viene sottoposto ad un'unica somministrazione di Vincristina (il dato riferito ai dosaggi del chemioterapico non sono disponibili perché non riportati nella scheda clinica).

Il paziente n.8 ha iniziato una terapia con melfalan (farmaco antitumorale appartenete alla classe degli agenti alchilanti).

Per quanto riguarda la progressione della storia clinica dei soggetti in 2 casi su 9 dopo un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche, si è dovuti ricorrere all'eutanasia. (caso n.1 e n.7).

In altri 2 casi la morte del soggetto è avvenuta per eutanasia, ma in questo caso al momento della diagnosi (non sono presenti controlli successivi).

In un solo caso si ha perdita del follow-up senza alcuna visita di controllo.

In 4 casi su 9 sono presenti dati clinici riferiti a visite successive, ma si assiste poi alla perdita del follow-up.

In un unico caso (caso n.8) si è ottenuto un netto miglioramento delle condizioni cliniche, in tutti gli altri si assiste ad un progressivo peggioramento delle condizioni dei soggetti.

In TABELLA 1 sono riassunti i casi sopra descritti.

TABELLA 1.

CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	METASTASI	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
1	adk	Labrador FI 10 anni	vomito, nausea, flatulenza	lieve neutropenia monocitopenia ipersideremia ipercolesterolemia	Eco:> In portali+ versamento anecogeno Rx torace: negativa metastasi	gastrotomia+ linfanedectomia	NO RX torace: no metastasi	terapia medica di supporto	metronomica	Eutanasia un mese e mezzo post- diagnosi.
2	adk	Cocker spaniel, MI 13 anni	vomito, nausea, disappetenza	<MCV iperprotidemia, ipercolesterolemia	Eco:> In gastrico	laparatomia diagnostica*	NO All'istologia fegato e milza negativi	terapia medica di supporto	no chemio	eutanasia durante intervento chirurgico
3	adk	Meticcio FS 10 anni	/	/	Eco: lesione focale a livello di corpo	gastrosopia con biopsia	NO	no	No	Perso F-U dopo diagnosi
4	adk	Setter MI 6 anni	vomito ,disappetenza, PU/PD	ipocolesterolemia, iperglicemia,>urea	Eco: > In gastrici	no	SI: linfonodo	no	No	Eutanasia subito dopo diagnosi
5	adk	Golden retriever MI 7 anni	vomito nausea disappetenza stitichezza	nessuna alterazione di laboratorio	Eco: lieve >In portali Rx torace: negativa per metastasi	no	NO RX torace: no metastasi	no	no chemio	Perso F-U

CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	METASTASI	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
6	linfoma high-grade	Border collie MI 14 anni	vomito, diarrea, abbattimento	linfopenia, monocitopenia ipocolesterolemia, ipoglicemia, >urea, iperbilirubinemia	Eco: lesione focale e > In gastrici. Lieve versamento	no	NO	Terapia medica di supporto	1#Vincristina	Perso F-U circa 1 mese post-diagnosi
7	linfoma high-grade	Dobermann MI 10 anni	vomito, disappetenza, diarrea, melena	neutrofilia ipoprotidemia, ipoalbuminemia	Eco: > In addominali Rx torace: negativa per metastasi	gastroscoopia con biopsia	NO RX torace: no metastasi	terapia medica di supporto	no chemio	Eutanasia 15 giorni post-diagnosi
8	plasmo citoma	Barbone MI 10 anni	disappetenza	anemia grave, <urea	Eco: lesione focale di 21x23mm Rx torace: negativa per metastasi	Billroth2 gastro-digiunostomia	NO RX torace: no metastasi	terapia medica di supporto	No	Perso F-U 6 mesi dopo diagnosi
9	Leiomio sarcoma	Meticcio FI 13 anni	rigurgito, nausea, scialorrea	neutropenia ipoprotidemia, ipoalbuminemia, iperbilirubinemia	Eco:> In pancreatico e ipogastrico	gastrotomia	NO	terapia medica di supporto	metronomica x concomitante carcinoma sacchi anali	Perso F-U 1 mese dopo diagnosi

4.2.2 NEOPLASIE ENTERICHE NEL CANE

Nei 10 anni in studio è stato possibile reclutare 42 cani con diagnosi di neoplasia enterica. Dato il numero più sostanzioso rispetto alla specie felina è stato possibile in questo caso sviluppare lo studio distintamente tra neoplasie del piccolo intestino e del grosso intestino.

4.2.2.1 PICCOLO INTESTINO

I casi di neoplasie enteriche localizzate nel piccolo intestino nella specie canina sono 14.

Gli istotipi che sono stati riscontrati sono: linfoma (n=7), adenocarcinoma (n=3), GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) (n=3), neoplasia mesenchimale (n=1); in questo caso non è stato possibile discriminare il tipo di neoplasia mesenchimale dato che non è stata effettuata una indagine di tipo istologico.

Di questi 14 casi 12 hanno diagnosi istologica e due citologica. Dei casi con diagnosi istologica in 3 sono state eseguite indagini citologiche in cui in un caso non è stato possibile valutare il campione in quanto necrotico, in due casi si ha concordanza tra i due esami.

Nel caso di linfoma intestinale l'indagine immunoistochimica per l'individuazione del immunofenotipo è stata eseguita in soli due soggetti; caso n.1 con diagnosi di linfoma T e nel caso n. 7 con diagnosi di linfoma B.

L'età media di presentazione della malattia è stata di 8,2 anni con un range di 2-13 anni.

Dei 14 casi reclutati 9 cani appartengono al sesso maschile (8 maschi interi ed 1 maschio castrato) e 5 al sesso femminile (2 femmine sterilizzate e 3 femmine intere).

Le razze presenti in studio sono state: meticcio (n=3), e le seguenti razze rappresentate da un soggetto ciascuna: Cocker spaniel, Golden retriever, Rottweiler, Pinscher, Weimaraner, Labrador retriever, Carlino, Dobermann, Shar-pei, Beagle e Barboncino.

I dati disponibili per la valutazione dei segni clinici sono stati disponibili in tutti e 14 i casi e i dati che sono stati riscontrati sono: melena (5/14), diarrea (5/14), vomito (5/14), disappetenza (5/14), dimagrimento (4/14), abbattimento (3/14), ematemesi (3/14), flatulenze (2/14), borborigmi (2/14), feci dure (1/14), anoressia (1/14).

Durante la visita clinica sono state riscontrate le seguenti alterazioni: disidratazione maggiore o uguale al 5% (4/14), massa addominale palpabile (2/14), dolorabilità addominale (1/14), ipertermia (1/14)

Il caso n.11 presenta un linfoma multicentrico concomitante, il caso n.4 oltre al linfoma intestinale presenta un mastocitoma cutaneo ed infine il caso n. 6 ha un linfoma che coinvolge sia lo stomaco che il piccolo intestino.

Per quanto riguarda i dati di laboratorio questi sono disponibili in 11 casi su 14, nel caso n.3 non sono disponibili né l'esame emocromo né l'esame biochimico.

Le alterazioni dell'esame emocromo che sono state evidenziate sono: anemia moderata (6/11), neutrofilia (4/11), monocitosi (3/11), trombocitopenia (2/11), linfopenia (2/11), trombocitosi (1/11), anemia lieve (1/11).

Le alterazioni per quanto concerne l'esame emato-biochimico sono state: ipoalbuminemia (5/11) ipoprotidemia (4/11), iperprotidemia (2/11), iposideremia (1/11), iperglicemia (1/11), ipoglicemia (1/11), ipocolesterolemia (1/11), iperazotemia (1/11).

Le indagini di diagnostica per immagini sono state eseguite in tutti i casi.

Lo studio ultrasonografico dell'addome è stato eseguito in 12 casi in cui in tutti si evidenzia almeno una alterazione.

Le anomalie individuate sono: versamento addominale (8/12), ispessimento parete (5/12), aumento di volume dei linfonodi regionali (6/12), lesione focale (5/12), lesione multifocale (7/12).

La cavità addominale è stata ulteriormente studiata attraverso l'utilizzo dei raggi x nel caso n.2 e nel caso n.5 in cui in entrambi i casi si evidenzia la presenza di un abbondante versamento addominale.

L'esame ecografico inoltre è stato utile per valutare in 3 casi la presenza di lesioni metastatiche o di coinvolgimento extraintestinale: caso n.1 infiltrazione di milza e linfonodi, caso n.11 milza e fegato, caso n.14 presenza di carcinomatosi (confermata con la citologia). Nel caso n.3 è stata eseguita indagine citologica sul linfonodo digiunale in cui si evidenzia sospetto di linfoma quindi coinvolgimento nodale.

Il torace è stato studiato in 8 casi su 14 ed in nessun caso si evidenziano lesioni patologiche riferibili a metastasi.

Si prosegue prendendo in esame la chirurgia, questa è stata utilizzata in 11 casi su 14 e di questi in 6 casi ha avuto finalità terapeutiche con l'esecuzione di exeresi della massa accompagnata da una enterectomia, in un solo caso accompagnata da linfanedectomia (caso n.11)

Per quanto riguarda la terapia medica questa è stata prescritta in 13 casi su 14; per terapia medica di supporto si intende una terapia a base di: antibiotici, antiacidi, gastroprotettori, antiemetici, integratori in alcuni casi accompagnata da somministrazione di una dieta iperdigeribile.

In 3 casi i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia.

Il paziente n.1 affetto da linfoma alto grado circa un mese dopo dalla diagnosi inizia una chemioterapia iniettabile con Vincristina $0,70 \text{ mg/m}^2$, terminata dopo 4 iniezioni per ipertermia ed abbattimento persistente del soggetto. Circa 20 giorni dopo la prima somministrazione di Vincristina si inizia una chemioterapia per bocca con ciclofosfamide (50 mg a settimana) + clorambucile (2 mg due volte a settimana), questa somministrazione continua per circa 4 mesi. Al termine di questo si effettua una somministrazione di doxorubicina (non sono riportati in cartella i dosaggi).

Il paziente n.8 affetto da adenocarcinoma non metastatico circa 15 giorni dopo la diagnosi inizia un protocollo chemioterapico con: carboplatino 300 mg/m^2 + 5fluorouracile 150 mg/m^2 . La settimana dopo si effettua un'unica somministrazione di 5fluorouracile (stesso dosaggio) e la settimana dopo ancora si somministra doxorubicina

(300 mg/m²) + un'altra somministrazione di 5fluorouracile (stesso dosaggio). I dati relativi all'eventuale proseguimento della chemioterapia non sono disponibili.

Il paziente n. 7 affetto da linfoma B circa 20 giorni post-diagnosi inizia chemioterapia con protocollo Madison-Wisconsin della durata di 6 mesi.

I dati relativi ai successivi controlli e alla progressione della malattia del paziente sono disponibili in 11 casi su 14; di questi nei casi 1, 4 e 11 si assiste ad un iniziale miglioramento delle condizioni fisiche seguito da un progressivo peggioramento delle condizioni del paziente, in tutti e tre i casi segue la perdita definitiva del follow-up.

Nel caso n.2 pochi giorni dopo la diagnosi le scarse condizioni di salute del paziente portano il proprietario a decidere per l'eutanasia.

Nel caso n.8 dall'inizio della chemioterapia si ottengono buoni risultati, con miglioramento delle condizioni cliniche, dopo la 3° somministrazione di chemioterapia si ha perdita definitiva del follow-up.

Nel caso n.9 si ha netto miglioramento delle condizioni cliniche del paziente con incremento di peso e diminuzione delle dimensioni ecografiche della lesione, segue poi perdita definitiva del follow-up.

Il caso n.6 ed il n.10 sono stati sottoposti ad eutanasia rispettivamente 15 giorni e 30 giorni dopo la diagnosi.

Il caso n.7 procede con un netto miglioramento delle condizioni di salute arrivando ad una remissione completa e essendo ancora in vita dopo due anni dalla diagnosi di linfoma (fenotipo B).

Infine il caso n.13 circa un anno dopo dalla diagnosi sviluppa metastasi epatica ed è morto un mese dopo.

In TABELLA 2 sono riassunti i casi di neoplasia di piccolo intestino nel cane

TABELLA 2.

CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	METASTASI	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
1	linfoma	pinscher MI 11 anni	melena vomito, disappetenza	anemia moderata trombocitopenia	versamento addominale > In meseraici Rx torace: negativo	enterectomia	SI Istologia: t.adiposo periviscerale Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	ciclofosfamide+ clorambucile+ vincristina	Perso F-U 7 mesi post-diagnosi
2	linfoma high-grade	meticcio MI 3 anni	abbattimento, dimagrimento (C) ematemesi, melena (A) ipertermia	linfopenia trombocitopenia	lesione focale di oltre 15 cm di diametro. Versamento addominale Rx addome: versamento	laparotomia esplorativa	SI Istologia: linfonodo	nessuna terapia	no chemio	morte spontanea pochi giorni dopo la diagnosi
3	linfoma high-grade	meticcio FI 13 anni	vomito, disappetenza diarrea	/	parete ispessita, lesione diffusa, versamento addominale, > In digiunali	no chirurgia	SI FNA In digiunale: sospetta metastasi	nessuna terapia	no chemio	/

4	linfoma high-grade	beagle FI 2 anni	abbattimento, disappetenza, dimagrimento diarrea, vomito (C)	anemia lieve neutrofilia, monocitosi trombocitosi, ipoprotidemia, ipoalbuminemia, ipocolesterolemia	parete ispessita, versamento addominale	endoscopia GE	NO	terapia medica di supporto	no chemio	perdita F-U 1 mese post-diagnosi
5	linfoma low-grade	carlino MI 8 anni	disappetenza, diarrea, flatulenze(A) disidratazione 5%	anemia moderata, neutrofilia, monocitosi, ipoprotidemia, ipoalbuminemia, ipoglicemia	versamento addominale Rx addome: versamento	no chirurgia	SI Istologia: invasione peritoneale e vascolare	terapia medica di supporto	no chemio	Perdita F-U 1 mese post-diagnosi
6	linfoma high-grade	dobermann MI 10 anni	vomito(C), melena, diarrea borborigmi disidratazione 5%	neutrofilia, ipoprotidemia, ipoalbuminemia	> In meseraici Rx torace:negativo	endoscopia GE	NO Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	no chemio	Eutanasia 15 giorni post- diagnosi
7	linfoma high-grade	weimaraner FI 2 anni	feci < consistenza lieve dolorabilità addominale	ipoprotidemia, ipoalbuminemia, uremia	>In meseraici Rx torace: negativo	enterectomia	NO Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	protocollo Madison- Winscosin	A circa 2 anni dalla diagnosi remissione completa. Sempre vivo
8	ADK	shar-pei FS 9 anni	diarrea(C), borborigmi (A) disidratazione 5%	neutrofilia	parete ispessita, lesione focale, versamento addominale, >In meseraici Rx torace: negativo	no chirurgia	SI Istologia: invasione peritoneale e vascolare Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	carboplatino+ 5fluorouracile+ doxorubicina	Dopo 3° somministrazione chemio perdita definitiva follow- up.

9	ADK	golden ret. MI 7 anni	ematemesi, dimagrimento (C) disidratazione >5%	anemia moderata neutropenia, iperprotidemia, ipoalbuminemia	parete ispessita lesione focale Rx torace: negativo	endoscopia GE	NO Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	da controllare	Perdita follow-up 6 mesi post- diagnosi
10	ADK	barboncino FS 13 anni	vomito ematemesi anoressia	/	TC: negativa per metastasi	enterectomia	SI Alla chirurgia peritoneo	terapia medica di supporto	no chemio	Recidiva 40 giorni dopo chirurgia ed eutanasia
11	GIST	cocker MI 11 anni	melena,diarrea, dimagrimento, flatulenze(C). Alla palpazione: massa addominale e >In addominali	anemia moderata, iperprotidemia, iposideremia	lesione focale di 2,5 cm. > In colici,iliaci, sottolombari Rx torace: negativo	enterectomia+ linfanedectomia	SI Eco: milza e fegato Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	no chemio	Perdita definitiva follow-up 6 mesi post diagnosi
12	GIST	labrador MI 8 anni	abbattimento melena	anemia moderata monocitosi iperglicemia	versamento addominale	enterectomia	NO	terapia medica di supporto	no chemio	/
13	GIST	meticcio MC 10 anni	disoressia- anoressia	/	Rx torace: negativo	exeresi massa	SI fegato	terapia medica di supporto	no chemio	Morte a 13 mesi dalla diagnosi
14	neopl. mesechimale	rottweiler MI 11 anni	vomito (A)	anemia moderata linfopenia	parete ispessita lesione multifocale versamento addominale Rx torace:negativo	no chirurgia	SI Cito: carcinomatosi Rx torace: negativo	terapia medica di supporto	no chemio	/

4.2.2.2 GROSSO INTESTINO

I tumori che coinvolgono il grosso intestino sono in tutto 28, di questi è stata possibile la raccolta dei dati in 20 casi, nei restanti 8 sono disponibili solo le informazioni riguardanti l'istotipo ed il segnalamento dei soggetti.

Gli istotipi riscontrati nello studio sono: adenocarcinoma (n=7), polipo rettale (n=7), linfoma (n=6), leiomioma (n=2), fibrosarcoma (n=2), fibroma (n=1), GIST (n=1), plasmocitoma (n=1), neoplasia mesenchimale (n=1). La diagnosi è di tipo istopatologico ad eccezione di 5 casi in cui è stata effettuata la sola indagine citologica.

Dei casi con diagnosi istologica in 2 soggetti si effettua l'indagine aggiuntiva citologica in cui si ha concordanza tra i due esami in un solo caso.

Per quanto riguarda il linfoma alimentare, l'indagine immunoistochimica per il riconoscimento del immunofenotipo è avvenuta in un unico caso con risultato di linfoma T.

L'età media di presentazione del problema è di 9,6 anni con un range di 2-14 anni.

Dei 28 soggetti reclutati 13 cani sono di sesso femminile (7 femmine sterilizzate, 2 femmine intere e 4 non specificato) e 15 soggetti di sesso maschile (1 maschio castrato, 8 maschi interi e 6 non specificato).

Le razze presenti in studio sono: meticcio (n=10), Pastore tedesco (n=3), Beagle (n=2), Labrador (n=2), Golden retriever (n=2), per le restanti razze è presente un soggetto ciascuno, Volpino, Boxer, Cairn terrier, Carlino, Setter inglese, West highland white terrier, Wolfspiz, Barboncino, Breton.

I dati riguardanti l'anamnesi e la visita clinica sono disponibili in 15 casi su 28. I segni clinici riscontrati sono: melena (5/15), diarrea (4/15), vomito (3/15), dolore addominale (3/15), anoressia (2/15), abbattimento (2/15), flatulenza (2/15), borborigmi (2/15), ematochezia (1/15), muco nelle feci (1/15), tenesmo (1/15), pollacchiuria (1/15). Alla visita clinica in 2 casi in cui è stata effettuata una ispezione digito-rettale si rileva la presenza di una massa rettale (casi di polipo rettale) ed in un caso il riscontro di zona anale dolente quindi non è stato possibile eseguire la manovra.

In un solo caso (caso n.15m) il cane clinicamente stava bene e non si evidenziava niente di patologico alla visita, il soggetto si presentava a visita per un concomitante adenocarcinoma dei sacchi anali e durante una ecografia addominale di controllo si è evidenziata la presenza di una lesione intestinale che è stata successivamente indagata.

Per poter meglio caratterizzare le neoplasie ed i vari istotipi da questo punto in poi il lavoro sarà distinto tra tumori benigni e maligni. I tumori benigni nei 10 anni di studio sono 10, i maligni sono 18.

Per quanto riguarda i dati relativi agli esami ematici questi sono disponibili in 15 casi su 28.

Nei tumori benigni agli esami di laboratorio si evidenzia solo una lieve neutrofilia ed iperprotidemia in due casi distinti.

Per i tumori maligni le alterazioni riscontrate sono: neutrofilia (2/11), linfopenia (3/11), linfocitosi (2/11), leucocitosi (1/11), anemia lieve (1/11), anemia moderata (1/11).

All'esame biochimico le alterazioni sono state: ipoprotidemia (2/10), ipoalbuminemia (1/10), iperbilirubinemia (1/10), iposideremia (1/10), ipocolesterolemia (1/10), ipercolesterolemia (1/10).

In 3 casi su 15 non è stata notata alcuna alterazione agli esami di laboratorio. (In due casi polipi ed un caso di adenocarcinoma)

Lo studio dell'addome è stato eseguito attraverso ultrasonografia in 13 casi su 28 (in soli due casi di neoplasie benigne).

Di questi in tutti i pazienti sono state riscontrate delle anomalie tra cui tra le neoplasie benigne si riscontrano: lesione focale (2/2), ispessimento parete (2/2).

Per le lesioni di tipo maligno le alterazioni riscontrate sono state: lesione focale (7/11) in alcuni casi è stato possibile riportare le dimensioni della lesione, aumento di dimensione dei linfonodi regionali (6/11), ispessimento parete del tratto intestinale coinvolto (7/11), presenza di versamento addominale (4/11).

L'ausilio della radiografia per lo studio della cavità toracica è stato utilizzato in 7 casi su 28 ed in nessun caso è stata evidenziata la presenza di lesioni riferibili a metastasi.

I dati riguardanti la chirurgia sono disponibili in 20 casi su 28, è stata eseguita in 11 cani, di cui in 9 soggetti si effettua una chirurgia con exeresi della massa (tra cui 3 neoplasie benigne) e negli altri casi seguita da enterectomia (tra cui una neoplasia benigna).

Continuando a descrivere i mezzi terapeutici, è stata prescritta una terapia di supporto in 10 casi (solo due casi di neoplasia benigna) in cui si prescrivono: antibiotici, antinfiammatori, antiacidi, integratori, vitamine, fermenti lattici.

La scelta di una chemioterapia è stata effettuata in soli 2 casi.

Nel caso n.9m è stato iniziato un protocollo CHOP con prescrizione da somministrare a casa di ciclofosfamide e prednisone e presso la nostra struttura è stata eseguita la prima somministrazione endovena di Vincristina (non sono riportati i dosaggi). Dopo questa prima somministrazione di chemioterapia si ha perdita definitiva del follow-up.

Nel caso n.15m affetto da un concomitante adenocarcinoma dei sacchi anali è sottoposto a monochemioterapia con mitoxantrone. Si effettuano tre somministrazioni da 5,5 mg/m² ciascuna.

Nei casi 12m e 13m si approssima una terapia con cortisone.

In soli 8 casi su 28 è possibile effettuare una valutazione della progressione della patologia e delle condizioni cliniche del paziente.

Nel caso n.4m e n.5m le scarse condizioni cliniche dei soggetti portano i proprietari alla scelta dell'eutanasia subito dopo la diagnosi di neoplasia maligna. Anche il caso n.18m viene sottoposto ad eutanasia circa 15 giorni dopo la diagnosi.

Nel caso n.9m si assiste a definitiva perdita del follow-up subito dopo la prima somministrazione di Vincristina.

Nel caso n.16m e n.15m si assiste ad un iniziale miglioramento delle condizioni di salute dei soggetti e poi si ha perdita del follow up rispettivamente 3 mesi e 4 mesi dalla diagnosi di neoplasia enterica.

Per quanto riguarda le neoplasie benigne è stato possibile valutare le condizioni di salute post-chirurgia in solo due casi, di cui in uno (caso 8b) si ottiene guarigione mentre

invece nel soggetto 9b si assiste ad un leggero peggioramento delle condizioni cliniche e poi perdita definitiva del follow-up 4 mesi dalla diagnosi.

In TABELLA 3 sono riportati i singoli casi di neoplasia enterica benigna localizzata nel grosso intestino. (Casi riportati nel testo con la sigla b)

In TABELLA 4 sono riportati i singoli casi di neoplasia enterica maligna localizzata nel grosso intestino. (Casi riportati nel testo con la sigla m)

TABELLA 3. Neoplasie benigne

CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
1	polipo	Volpino F 6 anni	/	/	/	/	/	/	/
2	polipo	Meticcio F 11 anni	/	/	/	/	/	/	/
3	polipo	Pastore tedesco F 10 anni	/	/	/	/	/	/	/
4	polipo	Golden ret. M 5 anni	/	/	/	/	/	/	/
5	polipo	Labrador MI 8 anni	/	nessuna alterazione	/	no	/	/	/
6	polipo	Meticcio FS 12 anni	melena vomito (C)	/	/	endoscopia+ biopsia	/	/	/
7	polipo	Barboncino FI 4 anni	massa all'esplorazione rettale	nessuna alterazione	/	exeresi massa	terapia medica di supporto	no	Nessun controllo
8	leiomioma	Wolf spiz MI 7 anni	Melena,muco nelle feci,tenesmo(C) dolore addominale	/	/	exeresi massa	nessuna terapia	no	Remissione completa
9	leiomioma	Carlino MI 11 anni	diarrea (C)	lieve neutrofilia	Eco: lesione focale di 4 cm parete ispessita Rx torace no metastasi	enterectomia	terapia medica di supporto	no	Perso F-U 4 mesi dalla diagnosi
10	fibroma	Golden ret.MI 11 anni	massa all'esplorazione rettale	iperprotidemia	Eco: lesione focale, parete ispessita	exeresi massa	nessuna terapia	no	Nessun controllo

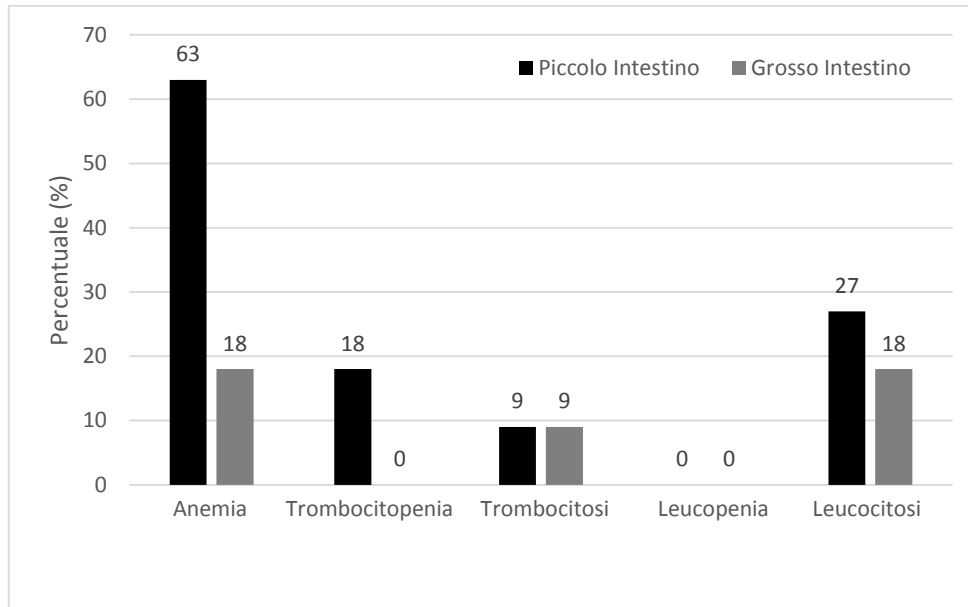
TABELLA 4. Neoplasie maligne

CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	METASTASI	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
1	ADK rettale	Meticcio F 10 anni	/	/	/	/	/	/	/	/
2	ADK rettale	Meticcio M 9 anni	/	/	/	/	/	/	/	/
3	ADK colon	WHWT MI 10 anni	melena, diarrea (C)	nessuna alterazione	/	colectomia	NO	nessuna terapia	no	/
4	ADK colon	Meticcio FI 14 anni	melena (C)	leucocitosi	Eco:lesione focale >In ipogastrici	colonscopia+ biopsia	NO	nessuna terapia	no	eutanasia subito dopo diagnosi
5	ADK colon	Pastore tedesco FS 9 anni	melena dolore addominale ano dolente	neutrofilia linfocitosi iposideremia	Eco:parete ispessita >In iliaci e inguinali	no	SI Linfonodo iliaco	nessuna terapia	no	eutanasia subito dopo diagnosi
6	ADK colon	Cairn terrier FS 14 anni	pollacchiuria	linfopenia trombocitosi	Eco:lesione focale, versamento addominale rx torace: no metastasi	colectomia+ cistectomia	SI peritoneo e vescica	terapia medica di supporto	no	Nessun controllo
7	ADK rettale	Boxer MI 7 anni	/	/	Rx torace: no metastasi	exeresi massa	NO	terapia medica di supporto	no	Nessun controllo
8	linfoma colon	Meticcio M8 anni	/	/	/	/	/	/	/	/

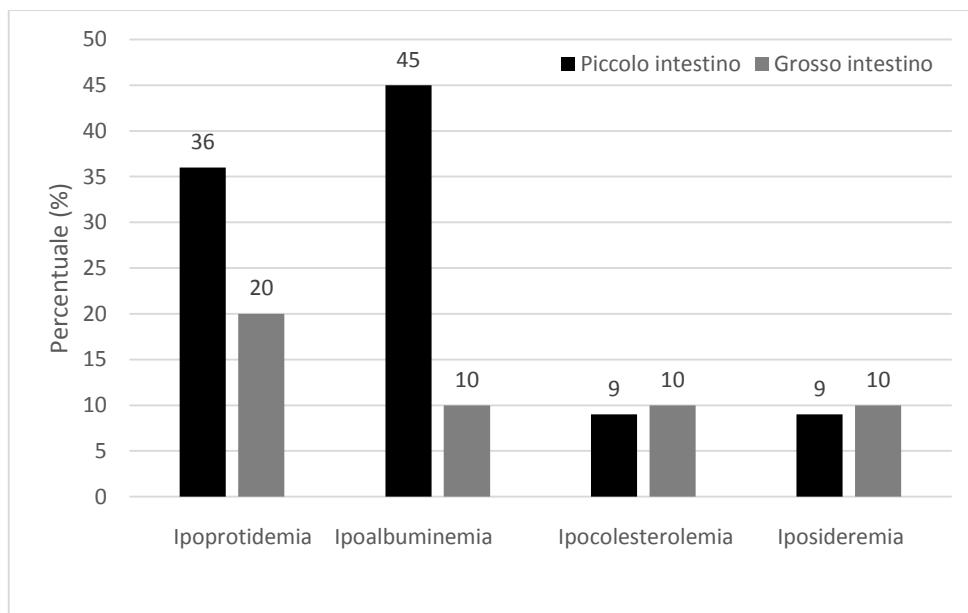
9	linfoma High-grade	Meticcio FS 10 anni		abbattimento	linfocitosi ipoprotidemia iper- bilirubinemia	Eco: lesione focale di 2 cm diametro	no	NO	terapia medica di supporto	iniziato protocollo CHOP	Perso F-U dopo 1° somministrazione vincristina
10	linfoma High-grade	Beagle MC 7 anni		/	/	eco: 2 lesioni focali	no	SI linfonodo	/	/	/
11	linfoma	Pastore tedesco 9 anni	FS	ematochezia diarrea flatulenza borborigmi vomito (C)	anemia moderata no biochimico	Eco: parete ispessita >In meseraici versamento addominale rx torace: no metastasi	no	SI Fegato linfonodo e	nessuna terapia	no	Nessun controllo
12	linfoma	Meticcio 10 anni	FS	diarrea anoressia (a) flatulenza borborigmi vomito	linfopenia ipoprotidemia ipoalbuminemia ipocolesterolemia	> parete >In colici e mesenterici versamento addominale Rx torace: no metastasi	no	NO	terapia medica di supporto	cortisone	Nessun controllo
13	linfoma cieco High-grade	Meticcio M 7 anni		/	neutrofilia	Eco: lesione focale 3 cm diametro >In regionali versamento addominale	no	NO	terapia medica di supporto	cortisone	Nessun controllo
14	fibrosarcoma rettale	Beagle F 11 anni		/	/	/	/	/	/	/	/
15	fibrosarcoma cieco	Labrador MI 14 anni		niente da rilevare	anemia lieve	Eco: / Rx torace: no metastasi	tiflectomia	NO	terapia medica di supporto	mitoxantrone	Perso F-U 4 mesi dalla diagnosi

16	GIST	Setter MI 10 anni	anoressia abbattimento (A) dolore addominale	iper- colesterolemia	Eco: lesione focale di 3 cm	enterectomia	NO	terapia medica di supporto	no	Perso F-U 3 mesi post diagnosi
17	neoplasia mesenchimale	Meticcio FS 12 anni	/	/	parete ispessita lesione focale di 2,5 cm	no	NO	/	/	/
18	plasmocitoma rettale	Breton M 12 anni	prolasso rettale	linfopenia	lesione focale > In iliaci mediali, ipogastrici, sottolombari Rx torace: no metastasi	no	SI	terapia medica di supporto	no	Eutanasia 10 giorni post diagnosi

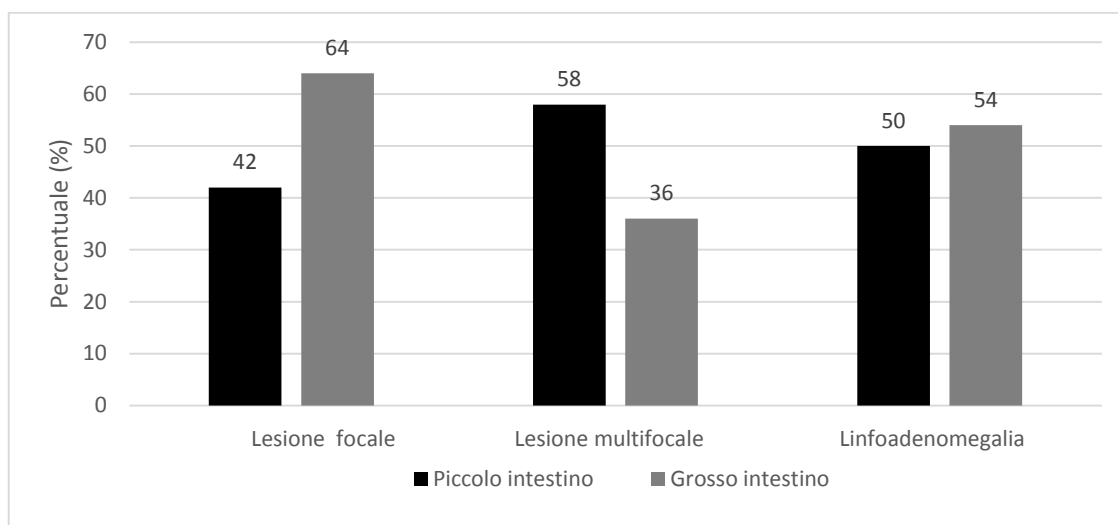
Le alterazioni di laboratorio e di diagnostica per immagini sono state poi messe a confronto in base alla localizzazione della neoplasia enterica tra piccolo intestino e grosso intestino.



Alterazioni emocromo



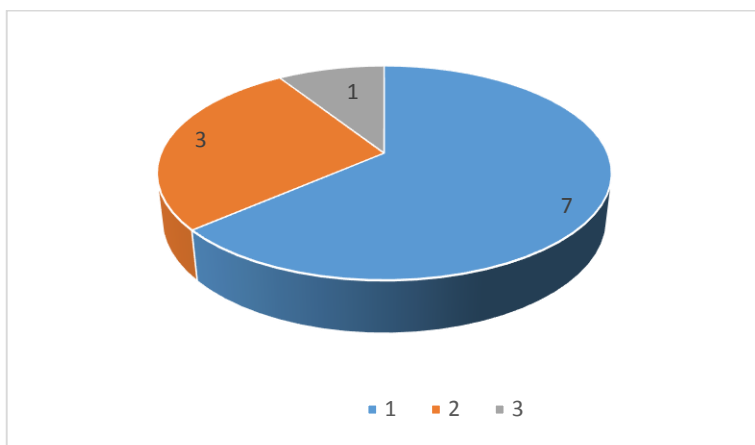
Alterazioni biochimico



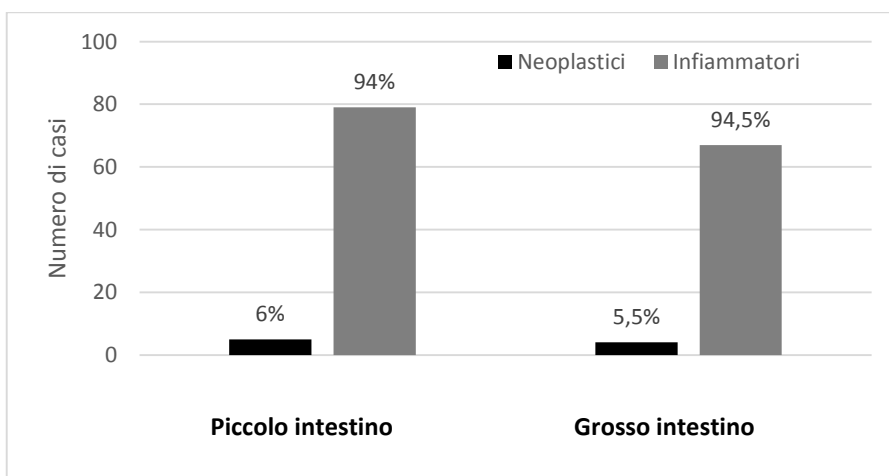
Alterazioni ecografiche

4.3 NEOPLASIE ENTERICHE NEL GATTO

Come nel cane, anche nel gatto è stata effettuata una valutazione epidemiologica della popolazione. E' risultato che degli 11 soggetti con neoplasia enterica si ha presenza in 7 casi di neoplasia rotondocellulare (serie 1), in 3 casi epiteliale (serie 2) ed in un singolo caso di mesenchimale (serie 3).



E' stata poi effettuata una comparazione sull'incidenza tra stati neoplastici e infiammatori (su base ecografica) ed è risultata una netta prevalenza di stati infiammatori sui neoplastici in entrambe le localizzazioni (piccolo e grosso intestino).



Come già accennato precedentemente i casi di gatti coinvolti da neoplasia a localizzazione enterica nei 10 anni di studio sono 11.

Di questi 11 la raccolta della maggior parte dei dati è stata possibile in 10 casi su 11. In un caso (caso n.1) è stato possibile ottenere solo dati relativi all'istotipo ed al segnalamento.

Nei 10 anni di studio gli istotipi presenti sono stati: linfoma (n=7), adenocarcinoma (n=3), fibrosarcoma (n=1).

In tutti i casi la diagnosi è di tipo istologico ed in 3 casi è stata effettuata un'indagine citologica della lesione, in cui in tutti e tre si è ottenuta una totale concordanza tra istologia e citologia.

L'età media di presentazione del problema era di 13,1 anni (range 9-18 anni).

In 7 casi si tratta di soggetti di sesso femminile (6 sterilizzate ed 1 intera) e 4 maschi (3 maschi castrati ed 1 non specificato).

La maggior parte dei soggetti appartiene alla razza europeo, solo in due casi si ha soggetti di razza siamese.

I dati relativi ai dati anamnestici sono disponibili in 10 casi su 11. I segni clinici maggiormente riscontrati sono: abbattimento (5/10), anoressia (5/10), dimagrimento (5/10), vomito (3/10), diminuzione appetito (3/10), diarrea (2/10), tenesmo (1/10), dispnea (1/10).

In alcuni casi è stato possibile valutare la durata della sintomatologia, in caso di dato disponibile questo è stato riportato in tabella 3 (tabella riassuntiva dei casi).

I rilievi clinici riscontrati alla visita e riportati sulla scheda clinica sono: disidratazione maggiore o uguale al 5% (4/10), riscontro di una massa addominale palpabile(1/10), ispessimento anse intestinali (1/10) ed infine dolorabilità addominale (1/10).

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio i dati a nostra disposizione riguardano 8 casi su 11 per l'emogramma e l'esame biochimico è disponibile in 7 casi su 11.

All'emogramma le alterazioni riscontrate sono state: anemia lieve(4/8), neutrofilia (4/8), linfopenia (3/8), monocitosi (3/8), eosinofilia (1/8), trombocitopenia (1/8).

All'esame biochimico si riscontra: ipoalbuminemia (1/8), iposideremia (1/8).

In un solo caso (caso n.6) non si riscontra alcuna alterazione di laboratorio.

Lo studio ecografico dell'addome è stato eseguito in 10 casi su 11. Di questi in tutti sono state riscontrate delle alterazioni tra cui: ispessimento parete (6/10), linfadenomegalia linfonodi regionali (7/10), presenza di versamento addominale (6/10), distribuzione focale della lesione (6/10), segni di subocclusione intestinale (1/11). La regione addominale in 2 casi è stata studiata attraverso l'utilizzo della radiografia; nel caso n.9 eseguita con mezzo di contrasto baritato in cui nel referto non si evidenzia niente di anormale. Nel caso di radiografia addominale in bianco (caso n.10) si è notata la presenza di una lesione intestinale suboccludente.

La regione toracica è stata studiata in 3 casi su 11. In un solo caso (caso n.9) si mette in evidenza la presenza di lesioni nodulari di probabile origine metastatica.

In nessun caso è stato eseguito un approfondimento diagnostico con TC.

La chirurgia è stata eseguita in 7 casi su 11; in 5 casi questa è stata utilizzata come terapia in quanto è stata svolta una enterectomia con exeresi della massa.

La terapia a cui i soggetti sono stati sottoposti è stata valutabile in 10 casi su 11.

In soli 2 gatti non è stata prescritta alcuna terapia, in 8 è stata prescritta una terapia medica di supporto (antibiotici, integratori, fermenti lattici, dieta iperdigeribile) ed in 4 gatti a questa terapia medica è stata associata una chemioterapia.

Il caso n.8 e n.10 vengono sottoposti a chemioterapia metronomica con Ciclofosfamide e Celecoxib.

Nel caso n.5 circa 20 giorni dopo la diagnosi istologica di linfoma low-grade inizia una terapia con Clorambucile (2 mg al giorno per 5 giorni da ripetere ogni tre settimane) e metilprednisolone (8 mg al giorno).

Il caso n. 7 affetto da linfoma intestinale high-grade inizia una terapia con cortisone.

Per quanto riguarda i dati relativi al follow up questi sono disponibili in 7 casi su 11. In un solo caso (caso n.9) si ricorre ad eutanasia subito dopo la diagnosi.

In due casi (caso n.2 e caso n.10) si assiste ad un miglioramento iniziale delle condizioni cliniche dei soggetti, per poi subire un peggioramento progressivo (9 mesi e 6 mesi post-

diagnosi rispettivamente). In entrambi i casi conseguentemente al peggioramento delle condizioni di salute dei soggetti si ha perdita del follow-up.

Nel caso n.5 si ha perdita del follow-up circa due mesi post-diagnosi e l'unico dato disponibile per la valutazione delle condizioni cliniche del soggetto è una leggera diminuzione di peso.

Il caso n.7 due mesi dall'inizio della terapia è stato sottoposto ad eutanasia per forte decadimento delle condizioni cliniche.

Il caso n.8 dopo enterectomia e trattamento chemioterapico riesce ad ottenere delle buone condizioni fisiche per circa 6 mesi, successivamente si assiste ad un progressivo peggioramento dello stato del soggetto e circa un anno post-diagnosi il gatto viene sottoposto ad eutanasia.

Nel caso n.11 il gatto veniva considerato in remissione completa a 2 anni dalla diagnosi mediante ecografia addominale

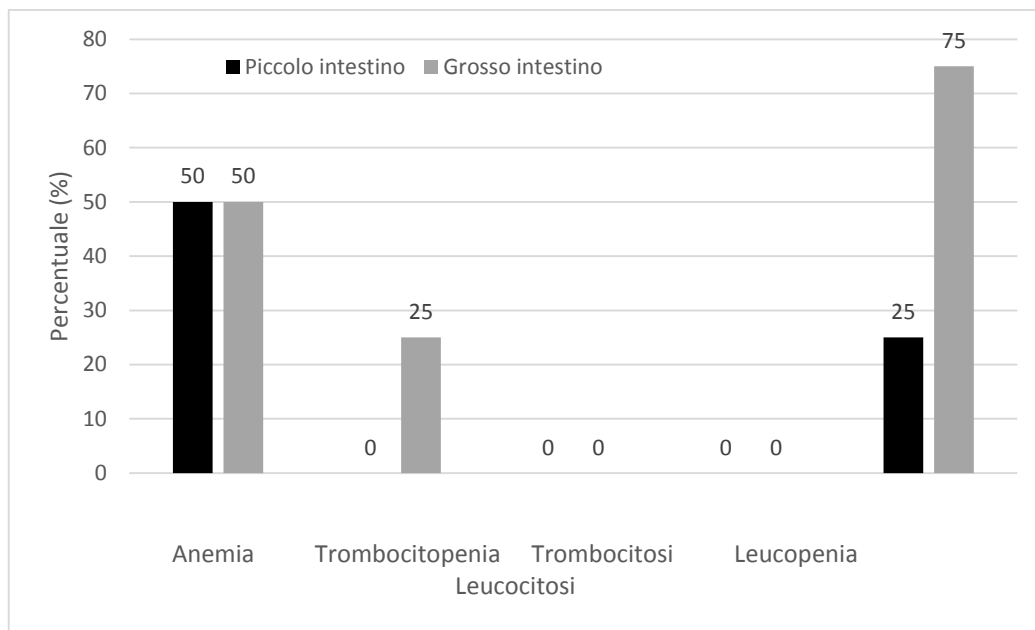
In TABELLA 5 sono riassunti i casi di neoplasia enterica nella specie felina

TABELLA 5.

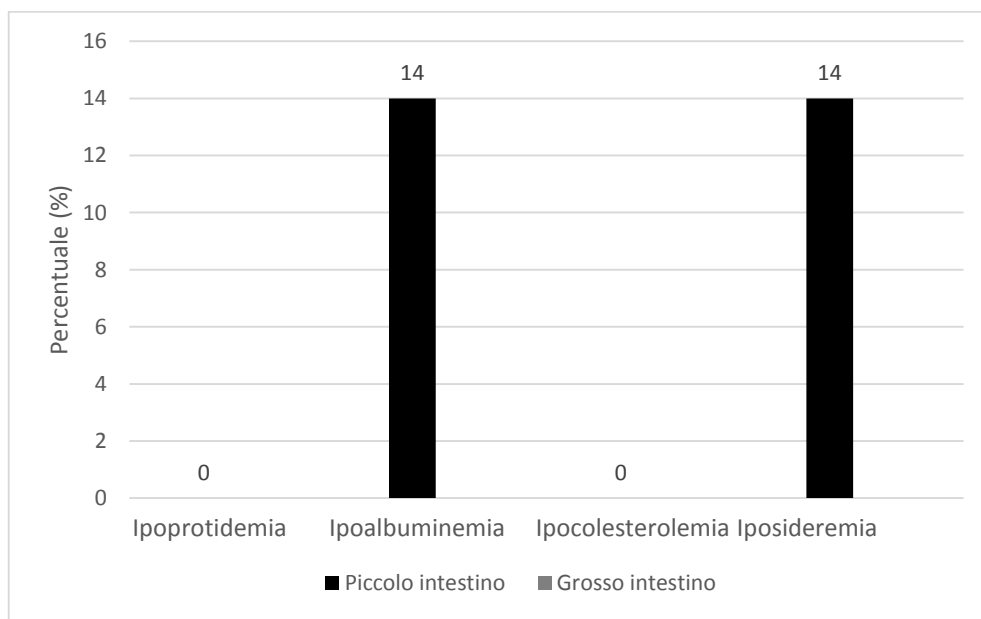
CASO	ISTOTIPO	SEGNALAMENTO	LOCALIZZAZIONE	SEGNI CLINICI	ALTERAZIONI DI LABORATORIO	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	CHIRURGIA	METASTASI	TERAPIA MEDICA	CHEMIOTERAPIA	FOLLOW-UP
1	linfoma	europeo M 9 anni	piccolo intestino	/	/	/	/	/	/	/	/
2	linfoma	europeo, 12 anni	FI piccolo intestino	vomito, dimagrimento, < appetito, diarrea, addome teso e dolente (A)	linfopenia ipoalbuminemia	>In meseraici	laparotomia esplorativa	NO	nessuna terapia	no chemio	Perdita F-U 9 mesi post- diagnosi
3	linfoma	europeo, 12 anni	FS piccolo intestino	abbattimento, anoressia	/	>In meseraici, lieve versamento addominale	enterectomia	NO	nessuna terapia	no chemio	/
4	linfoma	europeo, 12 anni	FS piccolo intestino	< appetito (C)	nessuna alterazione	lesione focale di 3,6x1,6 cm >In meseraici RX: assenza di metastasi torace	exeresi massa enterectomia	NO	terapia medica di supporto	no chemio	/
5	linfoma low-grade	europeo, 10 anni	FS piccolo intestino	vomito, dimagrimento, diarrea (C) ispessimento anse intestinali	anemia lieve, linfopenia iposideremia	versamento addominale	laparotomia esplorativa	SI Fegato (istologia)	terapia medica di supporto	clorambucile+ metilprednisolone	Perdita F-U 2 mesi post diagnosi
6	linfoma high-grade	europeo, 13 anni	MC grosso intestino	abbattimento, anoressia, dimagrimento disidratazione 5%	leucocitosi neutrofilica, monocitosi	lesione focale, versamento addominale	no chirurgia	SI linfonodo (istologia)	terapia medica di supporto	no chemio	/

7	linfoma high-grade	siamese 12 anni	MC	non specificato	disoressia dimagrimento dispnea (C)	/	>In addominali	no chirurgia	NO	terapia medica di supporto	cortisone	2 mesi poi eutanasia
8	adk	siamese, 18 anni	FS	grosso intestino	rigurgito,abbattimento anoressia (A)	trombocitopenia	parete ispessita, lesione focale >In colici RX: torace. Assenza metastasi	enterectomia	SI Possibile coinvolgimento epatico (eco)	terapia medica di supporto	Ciclofosfamida+ celecoxib	sopravvivenza 1 anno poi recidiva
9	adk	europeo, 17 anni	MC	piccolo intestino	abbattimento, anoressia(C), disidratazione grave	anemia lieve neutrofilia monocitosi (no biochimico)	Lesione focale, versamento addominale >In digiunali RX: torace, lesioni metastatiche	no chirurgia	SI Possibile coinvolgimento epatico (eco) Rx torace: metastasi polmonari	terapia medica di supporto	no chemio	eutanasia subito dopo diagnosi
10	adk	europeo, 17 anni	FS	grosso intestino	vomito, dimagrimento, tenesmo disidratazione 5%, m.a palpabile	anemia lieve leucocitosi neutrofilica linfopenia	Lesione focale, versamento addominale, > In colici RX: addome. Lesione intestinale suboccludente	enterectomia	NO	terapia medica di supporto.	Ciclofosfamida+ celecoxib	a 6 mesi recidiva
11	fibrosarcoma	europeo, 12 anni	FS	non specificato	abbattimento, anoressia, diarrea (A) disidratazione 5%	anemia lieve, leucocitosi neutrofilica, eosinofilia, monocitosi	Lesione focale, versamento addominale	enterectomia	NO	terapia medica di supporto	no chemio	> 2 anni

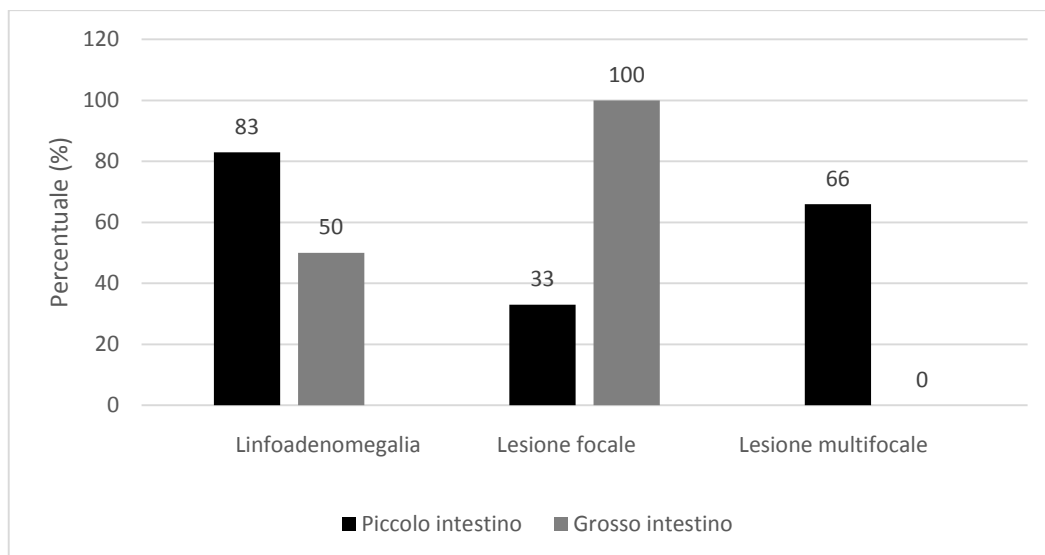
Come nella specie canina è stata poi effettuata una comparazione tra piccolo e grosso intestino per quanto riguarda le alterazioni di laboratorio ed ecografiche in cui abbiamo ottenuto i seguenti risultati:



Alterazioni esami emocromo



Alterazioni esame biochimico



Alterazioni ecografiche

CAPITOLO 5.

Discussioni

5.1 ESOFAGO

Nei dieci anni in studio è stato possibile reclutare solo due casi di neoplasie a localizzazione esofagea, andando a confermare la rarità di queste patologie, lo 0,5% di tutte le neoplasie di entrambe le specie (Ridgway & Suter 1979; Withrow 2013).

Per questo motivo e per i pochi dati a nostra disposizione abbiamo deciso di escludere dalle discussioni questi due casi di neoplasia esofagea.

5.2 STOMACO

I casi di neoplasia gastrica inclusi nel nostro studio sono 9 e tutti i soggetti appartengono alla razza canina.

Dalla letteratura si evince che si tratta solitamente di neoplasie a carattere maligno e che nel 50-90% dei casi si tratta di adenocarcinoma (Patnaik et al. 1977; Swann & Holt 2002). Dal nostro studio risulta in effetti che il 100% delle neoplasie sia di tipo maligno e in 5 casi su 9 si tratti di adenocarcinoma, ottenendo una percentuale di incidenza del 55% conforme quindi a quanto già riportato in letteratura. In un solo caso è presente una diagnosi istologica di leiomiosarcoma, in cui però non è stata effettuata una indagine immunoistochimica per discriminare la diagnosi tra leiomiosarcoma e GIST, anche se la localizzazione ci indirizza verso la diagnosi di leiomiosarcoma in quanto i GIST nel cane hanno raramente localizzazione gastrica, coinvolgendo nella maggior parte dei casi il grosso intestino (Russell et al. 2007).

L'età media riscontrata nel nostro lavoro (10,3 anni) è leggermente superiore a quella normalmente riportata in letteratura (7-9 anni), ma questo potrebbe essere

condizionato dalla presenza di due soggetti di 13 anni ed uno di 14 anni, visto lo scarso numero dei casi. Si tratta sempre comunque di cani anziani.

Per quanto riguarda la predisposizione di sesso si ha una totale concordanza tra il nostro lavoro ed i dati riportati in letteratura (Patnaik et al.1977), in quanto in entrambi i casi si fa riferimento ad un rapporto tra maschi e femmine di 2:1, nel nostro lavoro infatti si hanno 6 soggetti maschi e 3 femmine.

Non è stato possibile effettuare una valutazione sulla predisposizione di razza per la patologia neoplastica gastrica a causa del ridotto numero di casi. All'interno della nostra popolazione è presente un Border collie, razza più volte menzionata nei lavori sulla predisposizione di razza nell'adenocarcinoma gastrico (Sullivan et al.1987; Seim-Wikse et al.2013) ma nel nostro caso si presenta con una diagnosi di linfoma.

Come già accennato precedentemente, il 55% dei casi reclutati nel nostro studio presenta adenocarcinoma, questo tipo di neoplasia sappiamo essere molto aggressiva con un elevato potenziale metastatico (70-90%) già al momento della diagnosi (Sullivan et al.1987; Swann & Holt 2002), nel nostro caso invece in 1 solo caso su 5 (20%) si ha presenza di metastasi linfonodali (non si specifica quale linfonodo sia coinvolto); c'è da tenere in considerazione il fatto che in 3 casi su 5 con adenocarcinoma viene effettuata eutanasia poco dopo la diagnosi (2 al momento stesso della diagnosi e 1 un mese e mezzo dopo) e non è stata eseguita un'indagine necroscopica per valutare la reale presenza di eventuali lesioni metastatiche addominali.

La seconda neoplasia più frequente nel nostro studio è il linfoma, tumore emopoietico più frequente in sede gastrica; difficile trovare lavori che discernano linfomi localizzati in sede gastrica e/o intestinale, solitamente si parla di linfoma alimentare. Nel cane la localizzazione gastroenterica è seconda alla variante multicentrica (Priester & McFay 1980). Nel nostro lavoro in 2 casi su 9 si ha diagnosi istologica di linfoma, entrambi ad alto grado.

Le altre due neoplasie a sede gastrica presenti nel nostro lavoro sono plasmocitoma e leiomiomasarcoma, Il primo di questi è una neoplasia molto rara come localizzazione extramidollare a sede gastrica (Brunnert et al.1992), nel secondo caso risulta essere una

neoplasia poco comune, più rara rispetto alla variante benigna (quest'ultima non presente nella nostra popolazione).

I segni clinici sono causati dalla presenza della lesione neoplastica o dall'infiltrazione di cellule linfoidi (in caso di linfoma) nella parete dello stomaco, provocando così un deficit della funzionalità gastrica che scaturisce infine in presentazione di sintomatologia clinica e evidenza di alterazioni di laboratorio ed ecografiche.

Per quanto riguarda i segni clinici, quelli rilevati nel nostro studio rispecchiano i dati presenti ad oggi in letteratura. Il segno clinico maggiormente rilevato in presenza di adenocarcinoma gastrico è il vomito, in letteratura sono riportate incidenze molto alte come il 95% dei casi (Swann & Holt 2002), nel nostro lavoro i casi di adenocarcinoma si presentano tutti a visita con un'anamnesi di vomito (100%). Secondariamente al vomito si presenta anoressia con il 52% di incidenza in letteratura e il 60% nel nostro lavoro. A differenza di quanto riportato in letteratura in cui si ha un 38% di incidenza di soggetti che presentano melena nel nostro lavoro non si ha alcun caso di adenocarcinoma gastrico che presenti melena, in un solo soggetto si ha alterazione della defecazione con stitichezza. Nel caso di linfoma alimentare i segni clinici più rappresentativi ritrovati in letteratura sono: vomito (60%), diarrea (46%), perdita di peso (46%), anoressia (46%) e letargia (33%) (Frank et al.2007). I due segni clinici maggiormente rappresentati (vomito e diarrea) sono presenti anche negli unici due casi di linfoma gastrico presenti nel nostro studio. Questo aumento di percentuali legate ai segni clinici può essere dovuto al piccolo numero di casi, non è possibile giustificare questi dati in base alla durata della sintomatologia in quanto mancano le informazioni a riguardo.

Il soggetto con linfoma high-grade che si presenta a visita con un'anamnesi di melena ha un coinvolgimento linfomatoso anche a livello di piccolo intestino.

Infine anche nel caso di plasmocitoma e leiomiosarcoma si ha congruenza tra segni clinici rilevati nel nostro studio e segni clinici riportati in letteratura (MecEwen et al.1984; Kapatkin et al.1992 Brunnert et al.1992; Swann & Holt 2002).

Come già sapevamo gli esami di laboratorio, come esame emocromo e biochimico, ci danno informazioni aspecifiche per la diagnosi di neoplasia gastrica, ma rappresentano un elemento fondamentale nel percorso diagnostico e come aspetto prognostico. Non

sono presenti ad oggi in letteratura molti lavori in cui si valutano le alterazioni di laboratorio in caso di adenocarcinoma gastrico nel cane, in un case report si prende in considerazione un soggetto che presenta anemia da moderata a grave e aumento della fosfatasi alcalina (Hee-Chun 2014). Alterazioni non presenti nel nostro lavoro, il solo caso di anemia grave è in un soggetto con diagnosi di plasmocitoma.

L'assenza di anemia può essere giustificata dal fatto che in nessuno dei nostri soggetti si hanno perdite ematiche date ad esempio da ematemesi, melena/ematochezia e anche dal fatto dei pochi casi presenti.

Nel linfoma alimentare nel cane ci sono diversi studi che valutano le alterazioni di laboratorio, anche se come già detto precedentemente si parla in generale di linfoma a localizzazione gastroenterica e non con specifica localizzazione gastrica. Si riportano alterazioni come leucocitosi neutrofilica, anemia, ipoalbuminemia, ipoprotidemia, ipocalcemia (Frank et al.2007); in un altro studio si rileva la presenza di anemia, neutrofilia ed in una casistica inferiore neutropenia e linfocitosi; per il biochimico ipoprotidemia e ipoalbuminemia sono le alterazioni più comunemente riscontrate (Couto et al.1989).

Le alterazione dei due nostri soggetti con diagnosi di linfoma sono concordi con quanto riportato in letteratura. La presenza di leucocitosi è data dalla forte componente infiammatoria data dalle lesioni della parete gastrica, nello steso modo può essere giustificata la presenza di ipoalbuminemia.

Uno studio sul leiomiomasarcoma a localizzazione gastroenterica riferisce come alterazioni di laboratorio leucocitosi, anemia, ipoprotidemia, aumento ALP, azotemia (Kapatkin et al.1992); l'unico nostro caso di leiomiomasarcoma presenta delle alterazioni differenti (neutropenia, ipoprotidemia, ipoalbuminemia) a quelle riportate nel lavoro, ma difficile effettuare una comparazione in quanto è presente un unico caso.

Inoltre sono riportati diversi studi in cui viene individuata la presenza di ipoglicemia in caso di leiomiomasarcoma (Beaudry et al.1995; Bagley et al.1996; Bellah & Ginn 1996), alterazione però non presente nel nostro caso.

Dal nostro lavoro si notano in generale poche alterazioni di laboratorio (in soli 2 casi alterazioni dell'emocromo e in soli 4 casi alterazioni biochimiche) questo è legato alle

caratteristiche funzionali dello stomaco che a differenza dell'intestino non ha la funzione di assorbimento, quindi influenza in minor modo la presenza di questi valori.

Considerando la diagnostica per immagini sono presenti diversi lavori riguardanti le neoplasie gastriche studiate sia con la radiografia che con l'ultrasonografia (mezzo diagnostico di scelta).

I soggetti coinvolti nel nostro studio sono stati esaminati a livello addominale solo attraverso l'ecografia, lo studio radiografico è stato utilizzato a livello toracico per la ricerca di metastasi polmonari risultando negativo in tutti i casi, questo dato rispecchia la caratteristica di questi tumori, cioè della maggior frequenza di metastasi a livello di linfonodi regionali piuttosto che lesioni secondarie a livello toracico.

L'ecografia addominale è stata eseguita in tutti i casi. Diversi lavori dimostrano che una perdita di stratigrafia e la presenza di un ispessimento parietale è suggestiva di neoplasia, con una sensibilità maggiore rispetto alla radiografia (Seiler & Mai 2009).

Nel nostro lavoro in tutti i casi dall'ultrasonografia addominale si emette sospetto di neoplasia gastrica confermando quanto detto da studi recenti sulla grande utilità dell'esame ecografico nella diagnosi di queste patologie.

Le alterazioni ecografiche riscontrate nel nostro studio sono concordi a quanto riscontrato in letteratura, come ispessimento parietale, linfadenomegalia dei linfonodi regionale, lesione focale soprattutto in caso di adenocarcinoma (Penninck, Moore, Gliatto 1998) e leiomiomasarcoma, localizzato prevalentemente a livello pilorico o cardiaco, (quest'ultima localizzazione del nostro caso) (Myers & Penninck 1994).

Il linfoma invece può essere caratterizzato sia da una lesione focale che diffusa (Frances et al.2013; Gaschen 2011), e anche nei nostri due casi con linfoma gastrico abbiamo in un caso una lesione focale e nell'altro una lesione diffusa.

Data la maggiore incidenza di adenocarcinoma ci saremmo aspettati una prevalenza di lesioni ecografiche a distribuzione focale, la percentuale maggiore di lesioni diffuse può essere giustificata dalla forte componente flogistica presente (Terragni et al.2014).

Uno studio del 2015 mette a confronto le due principali tecniche diagnostiche (ecografia e endoscopia) confermando che l'esame endoscopico risulta più accurato nella diagnosi

di neoplasia gastrica (Marolf et al.2015). Nel nostro caso la gastroscopia con prelievo di campioni biotici è stata utilizzata come mezzo diagnostico in soli due casi, questo perché negli altri casi è stata utilizzata direttamente la chirurgia laparotomica con o senza intervento di gastrotomia per il prelievo di campioni biotici e per ottenere una diagnosi istologica definitiva.

La citologia è stata impiegata come ausilio diagnostico in 5 casi su 9, di questi in due casi effettuati da squash di biopsia e nei restanti tre mediante agoaspirazione. In tutti i casi si è ottenuto una completa concordanza diagnostica tra i due esami, andando così a dare conferma a uno studio italiano del 2006, in cui viene valutata l'utilità dell'esame citologico in corso di diagnosi di neoplasia gastrica (comparazione tra campioni ottenuti da squash da biopsia e da agoaspirazione) ottenendo una specificità del 98-100% con entrambe le tecniche (Bonfanti et al.2006).

Per quanto riguarda la terapia sappiamo che la forma più comune e più soddisfacente nei casi di neoplasia gastrica è la chirurgia, ad eccezione del linfoma. I risultati riportati in letteratura non sono molto confortanti, di solito si assiste ad una prognosi infausta, con tempi di sopravvivenza di 2 mesi nel caso di adenocarcinoma trattato chirurgicamente (Swann & Holt 2002) e tempi inferiori al mese nel caso di linfoma anche se trattato con chemioterapia (Frank et al.2007).

Nel nostro studio è molto difficile effettuare una valutazione del genere in quanto abbiamo una casistica scarsa, con istotipi diversi e il limite maggiore è il fatto che in soli 4 casi su 9 sono presenti i dati relativi al follow-up. In un caso di adenocarcinoma trattato sia con chirurgia che chemioterapia si ha un tempo di sopravvivenza di un mese e mezzo, nettamente inferiore a quanto detto in letteratura in cui si riportano tempi di 2 mesi per adenocarcinoma trattato con chirurgia (Swann & Holt 2002). Nel nostro caso si hanno tempi di sopravvivenza inferiori in quanto si assiste ad una recidiva di adenocarcinoma circa 40 giorni dopo la diagnosi e per questo motivo i proprietari decidono per l'eutanasia.

In due casi di adenocarcinoma non trattati si hanno tempi di sopravvivenza di 0 giorni con eutanasia al momento della diagnosi.

Nel caso di linfoma non trattato si assiste a dei tempi di sopravvivenza di 15 giorni, che rispecchiano i dati riportati in letteratura, in più questo soggetto ha coinvolgimento linfomatoso anche a livello intestinale.

5.3 INTESTINO

5.3.1 NEOPLASIE ENTERICHE NEL CANE

5.3.1.1 Neoplasie benigne

Le neoplasie che colpiscono l'intestino sono prevalentemente di carattere maligno.

A differenza del piccolo intestino, nel grosso, soprattutto per quanto riguarda la localizzazione rettale, si tratta nella maggior parte dei casi di neoplasie benigne come polipi. (Valerius et al. 1997; Mukaratirwa 2003). Infatti anche nel nostro studio le uniche neoplasie benigne che incontriamo sono a livello di grosso intestino e nel 70% dei casi si tratta di polipi rettali, 20% leiomiomi e 10% fibroma

Solitamente i polipi o comunque le neoplasie benigne sono caratterizzate da rare alterazioni di laboratorio (come nel nostro lavoro nel caso di polipi). Le sole alterazioni riscontrate sono state all'ecografia e all'esame digito-rettale con l'individuazione di una massa rettale.

I segni clinici riportati in letteratura in caso di polipi sono tipicamente ematochezia e tenesmo (Coleman, Beirent, Weisse 2014), i dati clinici nel caso di polipi sono disponibili in un solo caso in cui si presenta vomito ed ematochezia. Difficile effettuare una valutazione dato l'unico dato presente.

La terapia è chirurgica e solitamente curativa. Il polipo può essere approcciato in maniera meno invasiva, ottenendo comunque buoni risultati, attraverso la cauterizzazione (Coleman, Beirent, Weisse 2014), oppure attraverso una enterectomia con margini chirurgici di 2 cm (Morello et al. 2008). I nostri pazienti sono stati approcciati con quest'ultima metodica ottenendo dei buoni risultati.

5.3.1.2 Neoplasie maligne

In questo paragrafo lo studio verrà sviluppato effettuando una comparazione tra neoplasie di piccolo e di grosso intestino nel cane.

Dalla letteratura sappiamo che il linfoma si sviluppa principalmente a livello di piccolo intestino (Withrow 2013), e anche nel nostro lavoro il 50% dei tumori è rappresentato da linfoma, seguito da un 20% di casi di adenocarcinoma, in letteratura segnalato come secondo istotipo più frequente in questa sede; il restante 40 % dei nostri casi è affetto da neoplasia mesenchimale (30% GIST e 10% non caratterizzata).

Per quanto riguarda il grosso intestino si riporta in letteratura come istotipo più frequente l'adenocarcinoma (Withrow 2013), e nel nostro studio rappresenta il 39% dei casi. La restante parte è rappresentata dal 33,5 % da linfoma, dall'11% da fibrosarcoma e dal 5,5% rispettivamente da neoplasia mesenchimale non caratterizzata, GIST e da plasmocitoma. La letteratura (Withrow 2013) riporta al terzo posto nel cane a sede intestinale il leiomiosarcoma. Il plasmocitoma intestinale comprende il 4% di tutti i plasmocitomi, tumore quindi raro riportato infatti in un solo caso nel nostro lavoro.

L'adenocarcinoma rettale sembra essere più rappresentato rispetto all'adenocarcinoma del colon (Church, Mehlhaff, Patnaik 1987), nel nostro studio invece dei 7 casi di adenocarcinoma, 4 sono localizzati a livello di colon e 3 nel retto. Una differenza tra il nostro lavoro e quanto riportato in letteratura, riguarda la localizzazione del GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors). Nel nostro lavoro risulta maggiormente frequente nel piccolo intestino rispetto al grosso (rispettivamente 21% 3 casi su 14 e 5% 1 caso su 18), mentre solitamente è riportata una predilezione per grosso intestino particolarmente nel cieco (Russell et al.2007).

L'età media di presentazione del problema nel nostro studio sembra essere maggiore nel grosso intestino rispetto al piccolo (10,1 anni e 8,2 anni, rispettivamente). Questo probabilmente perché nel piccolo intestino è maggiormente rappresentato il linfoma (50%) ed in letteratura si riporta un'età media d'insorgenza inferiore (Couto e colleghi media di 6,7 anni, Van Den Steen e colleghi media di 6,5 anni) rispetto

all'adenocarcinoma (Paoloni e colleghi media di 11 anni) che è maggiormente rappresentato nel grosso intestino.

Difficile effettuare una valutazione sulla predisposizione di sesso e di razza a causa del piccolo numero di casi. In letteratura il genere maschile è più rappresentato (Couto et al.1989; Cohen, Post, Wright 2003; Paoloni, Penninck, Moore 2002; Frost, Lasota, Miettinen 2003). Nel nostro lavoro la popolazione di piccolo intestino è maggiormente rappresentata da maschi (64 %), mentre invece nel grosso intestino si ha una equa distribuzione tra maschi e femmine.

I segni clinici risultano essere differenti in base alla localizzazione. Nel piccolo intestino ritroviamo: vomito, ematemesi, disidratazione, dimagrimento, anoressia; nel grosso intestino si ritrova diarrea, tenesmo, ematochezia, dischezia (Withrow 2013).

La sintomatologia è causata dalla presenza della lesione neoplastica che soprattutto in caso di adenocarcinoma, leiomiosarcoma e GIST può causare segni di subocclusione/occlusione, mentre in caso di linfoma è dovuta all'infiltrazione di cellule tumorali linfoidi nella parete intestinale alterandone la funzionalità. In soli 4 casi si effettua uno studio radiografico addominale per l'evidenziazione di eventuali segni di subocclusione.

In 2 casi di linfoma di piccolo intestino si va a confermare l'assenza di fenomeni ostruttivi ed in un solo caso di adenocarcinoma di grosso intestino in cui non è stato possibile effettuare questa valutazione a causa dell'abbondante versamento addominale.

Quanto riportato in letteratura rispecchia i risultati riscontrati nel nostro lavoro. In un caso del grosso intestino si presenta un segno clinico che esula da questa classificazione (pollachiuria) giustificato dal fatto che il soggetto affetto da adenocarcinoma del colon ha una localizzazione metastatica a livello vescicale, questa sede risulta essere rara ma è comunque riportata in alcuni studi (Esplin & Wilson 1998).

L'esame fisico risulta di grande utilità soprattutto nel caso di neoplasie localizzate al grosso intestino, in quanto attraverso l'esplorazione digito-rettale si può valutare la presenza di masse nell'ultimo tratto enterico (Church, Mehlhaff, Patnaik 1987; Paoloni, Penninck, Moore 2002). Nel nostro lavoro tutte le masse rettali sono state individuate con l'esplorazione rettale.

Per quanto riguarda le alterazioni di laboratorio non ci sono lavori in cui viene effettuata una comparazione tra le due localizzazioni intestinali.

Nel nostro studio abbiamo tentato di effettuare questo tipo di valutazione. Le alterazioni maggiormente riscontrate in letteratura nell'esame emocromo sono: anemia circa nel 40% dei cani (Head, Else, Dubielzig 2002) e alterazioni del leucogramma con una leucocitosi che appare nel 25-70 % dei casi (Couto et al.1989; Crawshaw, Berg, Sardinas 1998; Kapatkin, Mullen, Matthiesen 1992).

Nel nostro studio alterazioni come anemia, leucocitosi, trombocitopenia risultano maggiormente rappresentate nel piccolo intestino.

Per quanto riguarda l'anemia si ha una netta prevalenza tra piccolo e grosso intestino (rispettivamente 63% e 18%). Questa sua prevalente incidenza può essere spiegata da maggiori perdite ematiche presenti in questa sede (melena 36%, ematemesi 21%). Per questi stessi motivi può essere spiegata la presenza di trombocitopenia in soggetti con maggiori perdite di sangue.

La leucocitosi è maggiormente rappresentata a livello di piccolo intestino (27% e 18% rispettivamente), questa alterazione può trovare giustificazione nella maggior rappresentazione di linfomi in questa sede (alterazione tipica di questo istotipo) e dalla forte componente necrotica e infiammatoria della lesione linfoide a livello intestinale. Non si ha una netta prevalenza tra le due distribuzioni, in quanto la componente infiammatoria è rappresentata anche nel grosso intestino dall'adenocarcinoma.

Le alterazioni di biochimico riportate in letteratura sono prevalentemente ipoprotidemia (legata al malassorbimento), aumento degli enzimi epatici (in misura minore rispetto al gatto, ma non compresi nelle nostre valutazioni) e aumento di urea che appare circa nel 13% di cani con adenocarcinoma intestinale (Kosovsky, Matthiesen, Patnaik 1988; Paoloni, Penninck, Moore 2002).

L'ipoglicemia è tipica dei tumori mesenchimali (leiomioma, leiomiosarcoma).

Nel nostro lavoro i parametri biochimici considerati sono ipoprotidemia, ipoalbuminemia, ipocolesterolemia e iposideremia. Le prime due alterazioni si hanno maggiormente a livello di piccolo intestino, dato che queste alterazioni sono causate dal

malassorbimento. Iposideremia e ipocolesterolemia sono equamente distribuite in entrambe le localizzazioni. L'iposideremia può essere causata dal fenomeno flogistico anche se presente in una piccola percentuale

Per la diagnostica per immagini il test di scelta per l'individuazione di una massa è l'ecografia (Penninck, Smyers, Webster 2003).

I nostri risultati hanno evidenziato una maggioranza di lesioni focali nel grosso intestino rispetto al piccolo, probabilmente dovuta a una percentuale maggiore di adenocarcinoma in questa sede, istotipo caratterizzato da lesioni focali (Paoloni, Penninck, Moore 2002).

Nel piccolo intestino invece si hanno in maggioranza lesioni ecografiche multifocali, probabilmente perché nel 50% dei casi si tratta di linfoma caratterizzato da lesioni ecografiche multifocali o diffuse (Frances, Lane, Lenard 2013).

La linfadenomegalia risulta essere distribuita equamente nelle due popolazioni, con un'incidenza di circa il 50%. Questa alterazione viene riportata in letteratura come presente in molti istotipi come linfoma, adenocarcinoma, GIST (Hobbs et al.2015).

Per la diagnosi definitiva si deve ricorrere all'istopatologia, questo test infatti viene eseguito in 25 casi su 32 neoplasie enteriche. Di questi in 5 casi viene effettuata un'indagine citologica e nell'80% dei casi si ottiene una concordanza tra i due test diagnostici, conforme a quanto detto in letteratura (Sharkey, Seelig, Overmann 2014). L'unico caso di non conformità è dato da un campione non studiabile perché non diagnostico.

La terapia d'elezione nei tumori maligni non ematopoietici a sede intestinale è la chirurgia. Nel caso di adenocarcinoma di piccolo intestino in letteratura sono presenti tempi di sopravvivenza con chirurgia di 114 giorni, contro 12 giorni senza chirurgia. (Birchard, Couto, Johnson 1986; Crawshaw et al.1998; Paoloni, Penninck, Moore 2002). Nel nostro lavoro è valutabile un unico caso di adenocarcinoma localizzato al piccolo intestino in cui sono disponibili i dati relativi al follow up, e con solo trattamento chirurgico si sono ottenuti tempi di sopravvivenza di 40 giorni. I minori tempi di sopravvivenza da noi ottenuti sono giustificati dal fatto che il cane sviluppa metastasi peritoneali 40 giorni dopo la diagnosi e viene sottoposto ad eutanasia.

Un altro caso approcciato chirurgicamente nel nostro lavoro è il GIST, lavori in letteratura riportano tempi di sopravvivenza con solo trattamento chirurgico di 365 giorni (Gillespie et al.2011). Il nostro soggetto rispecchia quanto detto in altri studi ottenendo con la sola chirurgia tempi di sopravvivenza di 390 giorni.

In caso di forme linfomatose la chirurgia diventa indispensabile solo per quadri occlusivi. Solitamente il linfoma viene approcciato con protocolli chemioterapici, nel nostro studio è possibile valutare i tempi di sopravvivenza in soli due casi di linfoma alimentare localizzati nel piccolo intestino. In entrambi i casi si tratta di linfoma ad alto grado e tutte e due i soggetti non vengono trattati in alcun modo, infatti si ottengono tempi di sopravvivenza medi di circa 10 giorni. In letteratura il linfoma ad alto grado è associato a prognosi scarsa, meno del 20% sopravvive all'anno di età (Withrow 2013).

La scelta migliore per l'approccio di un linfoma alimentare ad alto grado è la chemioterapia con protocolli polichemioterapici. Nel nostro caso un linfoma ad alto grado approcciato con chirurgia e associato a chemioterapia con protocollo Madison-Wisconsin ha ottenuto remissione completa risultando sempre vivo dopo due anni dalla diagnosi.

L'adenocarcinoma del colon-retto in letteratura riporta tempi di sopravvivenza che vanno dai 2 ai 4 anni in caso di terapia chirurgica, mentre con il solo supporto della terapia medica si hanno tempi minori arrivando a 15 mesi (Church, Mehlhaff, Patnaik 1987; Danova, Robles-Emanuelli, Bjorling 2006; Swiderski & Withrow 2009). Nel nostro lavoro due soggetti con adenocarcinoma del colon (un caso metastatico) non sottoposti a chirurgia sono stati sottoposti ad eutanasia subito dopo la diagnosi (date le scarse condizioni cliniche) con tempi medi di sopravvivenza nettamente inferiori a quanto riportato in letteratura.

Nel caso di plasmocitoma coloretale in letteratura si esprimono tempi di sopravvivenza di circa 15 mesi (studio su 9 casi di cui uno solo metastatico) (Kupanoff, Popovitch, Goldschmidt 2006). Il nostro soggetto con plasmocitoma rettale, insolitamente con lesioni metastatiche diffuse alla diagnosi, ha ottenuti tempi di sopravvivenza nettamente inferiori alla media, sopravvivendo solo 10 giorni.

5.3.2 NEOPLASIE ENTERICHE NEL GATTO

Nel nostro studio i casi di neoplasia enterica nel gatto sono 11.

Come riportato in letteratura, l'istotipo più frequente nella specie felina a localizzazione enterica è il linfoma (Rissetto et al. 2011); nel nostro studio questo istotipo è presente in 7 casi su 11 (circa 63%).

Solitamente i linfomi alimentari felini risultano essere nel 30-40% dei casi a basso grado (Barrs & Beatty 2012) nel nostro lavoro abbiamo riscontrato due linfomi high-grade e uno solo low-grade. Questa valutazione è stata possibile in soli 3 casi perché negli altri 4 abbiamo solo dati riferiti all'istotipo con diagnosi istologica ma non specificato se low-grade o high-grade (In alcuni casi diagnosi istologica cartacea in cui non è stato riportato il grado). Importante considerare che l'analisi con PCR è il test diagnostico più sensibile e specifico per distinguere una forma infiammatoria da un linfoma basso grado (Lana et al. 2006) Quindi nel caso in cui non venga effettuato un iter-diagnostico completo ci può essere una sottostima di linfomi a basso grado.

Al secondo posto come incidenza si trova l'adenocarcinoma intestinale (Rissetto et al. 2011), dato riscontrato anche nel nostro studio con una percentuale di incidenza del 27% (3 casi su 11) Sappiamo che in letteratura viene effettuata una distinzione su base istologica del carcinoma a localizzazione intestinale, distinguendo adenocarcinoma acinare, papillare, mucinoco, carcinoma a cellule ad anello con castone, indifferenziato e adenosquamoso. Il nostro studio non comprende questo tipo di classificazione istopatologica e tutti verranno catalogati come adenocarcinoma.

Nel nostro studio il 10% delle neoplasie (1 caso su 11) è rappresentato da fibrosarcoma, al settimo posto nello studio di Rissetto e colleghi.

Per quanto riguarda l'età media abbiamo una totale concordanza tra i dati riportati in letteratura di 10-15 anni di età (Brodey 1966; Slawiensky et al. 1997; Head et al. 2003) e il nostro lavoro in cui si riporta un'età media di 13,1 anni.

Anche nel caso della predisposizione di razza troviamo un riscontro tra la letteratura ed il nostro studio, in quanto oltre alla razza europea sono presenti due soggetti di razza siamese, che in diversi studi sembrano avere predisposizione per questo tipo di patologie (Patnaik, Liu, Johnson 1976; Turk et al.1981; Birchard, Couto, Johnson 1986; Fondacaro et al.1999).

Invece non si riscontra una congruenza per quanto riguarda la predisposizione di sesso, in quanto in letteratura si riporta una prevalenza di soggetti maschili, al contrario nel nostro lavoro si ha prevalenza di soggetti femminili. Risulta difficile giustificare questa informazione dato lo scarso numero di casi.

I segni clinici a noi presentati risultano sintomi aspecifici, ascrivibili alla sfera gastroenterica. Il segno clinico maggiormente rappresentato è la disoressia, al secondo posto abbattimento, poi vomito, disidratazione e diarrea. Ad eccezione del vomito e della diarrea gli altri segni clinici sono più rappresentati a livello di grosso intestino. Questi dati rispecchiano quanto riportato nella maggior parte dei lavori presenti in letteratura (Patnaik et al.1976; Kosovsky, Matthiesen, Patnaik 1988; Carreras et al.2003; Lingard et al.2009). La maggiore entità dei segni clinici nel grosso intestino può essere giustificata da una maggior presenza di adenocarcinoma in questa sede, questo istotipo è caratterizzato da subocclusione/occlusione che vanno a incrementare la sintomatologia, anche se in un solo caso di adenocarcinoma si ha conferma ecografica di subocclusione. C'è da dire però che in soli due casi è stato effettuato uno studio radiografico addominale, test utile per la valutazione di segni di subocclusione/occlusione (Paoloni, Penninck, Moore 2002).

In caso di linfoma all'esame fisico si può rilevare la presenza di ispessimento di anse intestinale alla palpazione e dolorabilità addominale (Carreras et al.2003; Lingard et al.2009), riscontrato anche in due nostri casi di linfoma alimentare.

Per quanto concerne le alterazioni di laboratorio ed ecografiche il nostro studio è stato distinto nelle due localizzazioni enteriche, distinguendo quindi alterazioni del piccolo intestino e del grosso intestino.

Come sappiamo, a differenza della specie canina, nel gatto si ha maggiore localizzazione nel piccolo intestino piuttosto che nel grosso per questo tipo di patologie (Brodey 1966;

Engle & Brodey 1969; Head et al.2003) infatti nel nostro lavoro riscontriamo un'incidenza doppia di localizzazione nel piccolo intestino piuttosto che nel grosso (rispettivamente 6 e 3 casi; in due non è stato possibile risalire alla localizzazione). In letteratura sono presenti degli studi in cui questa distinzione di localizzazione viene effettuata per incidenza di istotipi ma non per le alterazioni di laboratorio o alterazioni ecografiche.

L'anemia riscontrata nel 50 % dei casi si distribuisce equamente nelle due popolazioni in quanto si presenta nel 50% dei soggetti nel piccolo intestino e nel 50% nel grosso intestino, anche se la maggior parte dei soggetti disidratati nel piccolo intestino può falsare la reale alterazione di questo parametro. Solitamente l'alterazione anemia è maggiormente caratterizzata nell'istotipo adenocarcinoma più rappresentato nel grosso intestino, inoltre in nessuna delle due localizzazioni si hanno perdite di sangue date da ematemesi, melena e/o ematochezia che possano aver influenzato gli stati anemici.

La leucocitosi invece sembra essere più rappresentata nel grande intestino rispetto al piccolo con un'incidenza del 75% contro il 25%. Questo dato è giustificato dalla forte componente infiammatoria dell'adenocarcinoma che provoca quindi un aumento della serie leucocitaria. Da tenere in considerazione che nell'unico caso di leucocitosi localizzata al piccolo intestino si tratta di un soggetto con adenocarcinoma.

I parametri riguardanti la conta piastrinica non entrano a far parte delle alterazioni dell'emocromo nei lavori presenti in letteratura, infatti hanno importanza numerica scarsa anche nel nostro lavoro presentando trombocitopenia in un solo caso (25% del piccolo intestino). La conta piastrinica non presenta molte alterazioni dato che in nessun caso abbiamo perdite di sangue date da ematemesi, melena/ematochezia.

Al contrario ci saremmo aspettati la presenza di trombocitosi, alterazione solitamente presente in condizioni neoplastiche ed infiammatorie.

Le alterazioni del profilo biochimico (iposideremia e ipoalbuminemia) coinvolgono solo il tratto di piccolo intestino ed in entrambi i casi si tratta di linfoma. L'ipoalbuminemia può essere causata da stati infiammatori oppure in questo caso dato il coinvolgimento di piccolo intestino può essere dovuta a un malassorbimento. Anche la carenza di ferro può essere giustificata dall'infiammazione.

In letteratura le alterazioni biochimiche maggiormente riscontrate sono aumento degli enzimi epatici (Carreras et al.2003; Lingard et al.2009) non valutati però nel nostro studio.

Per lo studio radiografico dell'addome sappiamo che l'utilità di questo mezzo diagnostico sta nell'evidenziare eventuali stati occlusivi o subocclusivi, infatti nel nostro studio nell'unico caso (adenocarcinoma) in cui sia stato eseguito uno studio radiografico addominale è stato utile per evidenziare la presenza di una subocclusione. L'adenocarcinoma infatti è riportato come essere l'istotipo che più frequentemente provoca segni di occlusione parziale o completa (Gaschen 2011).

Attraverso lo studio ecografico la differenza tra linfoma e adenocarcinoma sta nella stratigrafia parietale (perdita completa della stratigrafia in caso di adenocarcinoma (Penninck 2008), questo dato non è stato però valutato nel nostro studio.

La linfadenomegalia regionale è tipica in questo tipo di neoplasie, in letteratura sono riportati casi sia di adenocarcinoma intestinale che di linfoma alimentare con aumento di volume dei linfonodi regionali (Lingard et al.2009; Gaschen 2011), nel nostro lavoro alterazione presente in circa il 90% dei casi.

La distribuzione della lesione sembra essere differente tra linfoma e adenocarcinoma; nel primo caso l'aspetto tipico è di una lesione multifocale o diffusa, nel secondo caso invece di maggior riscontro è una lesione focale.

Nel nostro studio infatti si ha una percentuale maggiore di lesioni a distribuzione focale nel grosso intestino, dato dal fatto che in questo gruppo il 50% degli istotipi sia rappresentato da adenocarcinoma. Nel piccolo intestino invece si ha una netta prevalenza di lesioni focali, giustificato dal fatto che l'80% di questi presentano linfoma alimentare, caratterizzato solitamente da lesioni di tipo multifocale.

Per quanto riguarda la terapia sappiamo che il mezzo terapeutico d'elezione è la chirurgia, ad eccezione del linfoma, in cui è indicata solo in caso di ostruzione; nel nostro lavoro la chirurgia è stata effettuata nel 55% (5/11) dei pazienti felini con neoplasia enterica, due dei quali con diagnosi di linfoma non occludente.

In un caso di linfoma a basso grado, non sottoposto a chirurgia, si inizia un protocollo con Clorambucile e Metilprednisolone, in letteratura questo tipo di protocollo è associato a buona prognosi e lunghi tempi di sopravvivenza (Stein et al.2010) nel nostro caso non è stato possibile effettuare questo tipo di valutazione in quanto è stato perso il follow-up poco dopo l'inizio della terapia.

Sappiamo che il linfoma ad alto grado è associato a prognosi peggiore, in gatti sottoposti a protocollo chemioterapico dell'università Madison-Wisconsin sono stati ottenuti tempi medi di sopravvivenza di 6-7 mesi (Collette et al. 2015). Nel nostro caso di linfoma high-grade, abbiamo avuto una prognosi infausta con tempi di sopravvivenza di 60 giorni. Il gatto però non è stato sottoposto ad alcun protocollo chemioterapico.

In due casi di adenocarcinoma del grosso intestino dopo la chirurgia, si prescrive una chemioterapia con Ciclofosfamide e Celecoxib raggiungendo tempi medi liberi da malattia di 272 giorni (range 180-365 giorni). In uno studio del 2012 su 18 soggetti felini affetti da adenocarcinoma del colon, 10 sono stati sottoposti a colectomia parziale e a chemioterapia adiuvante con carboplatino, si ottengono tempi medi liberi da sintomi di 251 giorni (Arteaga, McKnight, Bergman 2012).

Importante tenere in considerazione che nel nostro lavoro è stato possibile effettuare questo tipo di valutazione in solo due casi mentre lo studio riporta 18 soggetti ottenendo un range di 40-533 giorni.

Un lavoro del 2011 su 18 gatti con adenocarcinoma di piccolo intestino, 10 di questi vengono sottoposti a chirurgia ottenendo MST di circa 365 giorni mentre quelli non sottoposti a chirurgia hanno prognosi scarsa con MST di 22 giorni (Green et al.2011).

Nel nostro lavoro il paziente con adenocarcinoma viene sottoposto ad eutanasia subito dopo la diagnosi. C'è da tenere in considerazione che negli 8 casi presenti nello studio di Green e colleghi, 3 hanno sospetto di metastasi sia addominali che toraciche e anche nel nostro caso si hanno alla diagnosi lesioni metastatiche in entrambe le cavità.

5.4 LIMITI DELLO STUDIO

Il limite maggiore di questo studio è lo scarso numero di casi, legato anche alla scarsa frequenza delle patologie in oggetto.

Inoltre la stessa natura retrospettiva del lavoro ha reso difficile effettuare una valutazione completa di ciascun caso ed in molti casi ci sono stati disponibili pochi dati clinici, soprattutto per quanto riguarda il follow-up.

Inoltre, sempre a causa del piccolo numero di casi non è stato possibile effettuare una valutazione statistica dei risultati ottenuti.

Infine l'arco temporale lungo dei dieci anni, porta con sé il fatto che i casi siano stati gestiti da diversi medici, talvolta con approcci diagnostici e terapeutici differenti, oltre al fatto che gli stessi strumenti di laboratorio e di diagnostica per immagini sono cambiati.

Capitolo 6.

Conclusioni

Al termine di questo lavoro possiamo concludere dicendo che, anche nella nostra casistica, le neoplasie del tubo digerente sono patologie rare (quelle a localizzazione esofagea maggiormente rispetto alle altre localizzazioni) e che si tratta soprattutto di neoplasie a carattere maligno.

Sono patologie che colpiscono prevalentemente animali adulti-anziani.

La difficoltà della diagnosi sta nell'aspecificità dei segni clinici e delle alterazioni di laboratorio, riconducibili essenzialmente alla patologia cronica e al malassorbimento, per cui la diagnostica per immagini, in primis l'ecografia rappresenta una tappa imprescindibile del percorso diagnostico.

La diagnosi definitiva rimane sempre l'istopatologia, ma l'utilizzo della citologia, avendo tempi più rapidi, può essere considerato un buon mezzo diagnostico molto utile in attesa della definitiva risposta istologica.

Il nostro lavoro di comparazione tra piccolo e grosso intestino ci ha portato alla conclusione che, ad eccezione dei sintomi clinici in cui si ha un'effettiva differenza in base alla localizzazione, negli altri parametri considerati la diversità della distribuzione dei valori è data non dalla diversa localizzazione, bensì dall'istotipo e dalle caratteristiche proprie del tumore.

Infine è risultato per noi difficile effettuare una valutazione sulla terapia e prognosi di queste patologie, abbiamo potuto concludere che la chirurgia sembra essere curativa in caso di neoplasie benigne con ottenimento di una buona prognosi, mentre la prognosi è per lo più infausta nelle neoplasie maligne.

L'assenza anche di una letteratura esaustiva sull'argomento, non consente al clinico di individuare le opzioni terapeutiche migliori, per cui è auspicabile un ampliamento della casistica per poter raccogliere dati utili a questo fine.

BIBLIOGRAFIA

Amadori D, Bettini G, Bonfanti U, Buchholz J, Casadei Gardini A, Comazzi S, Finotello R, Marconato L, Ricci M, Rossi F, Stefanello D. Oncologia medica veterinaria e comparata edizione 2012.

Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology 5th edition 2013

Robert Barone Anatomia comparata dei mammiferi domestici vol.3 Splancnologia: apparecchio digerente, apparecchio respiratorio. Edizione 2003.

Seibold Hr , Bailey Ws, Hoerlein BF, Jordan EM, Schwabe CW. Observations on the possible relation of malignant esophageal tumors and Spirocerca lupi lesions in the dog. .Am J Vet Res. 1955 Jan;16(58):5-14.

Ettinger S, Feldman E Jergens A. Diseases of the esophagusTextbook of Veterinary Internal Medicine. 6th edition Elsevier Saunders, 2005:1307-1308.

Van der Merwe LL1, Kirberger RM, Clift S, Williams M, Keller N, Naidoo V. Spirocerca lupi infection in the dog: a review.Vet J. 2008 Jun;176(3):294-309. Epub 2007 May 18.

Paolo Stefano Marcato. Patologia sistematica veterinaria. Edagricole edizione 2008.

Arnell K1, Hill S, Hart J, Richter K. Persistent regurgitation in four dogs with caudal esophageal neoplasia. J Am Anim Hosp Assoc. 2013 Jan-Feb;49(1):58-63. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5826. Epub 2012 Nov 12.

Ranen, E., Lavy, E., Aizenberg, I., Perl, S., & Harrus, S. (2004). Spirocercosis-associated esophageal sarcomas in dogs. A retrospective study of 17 cases (1997-2003). Vet Parasitol, 119(2-3), 209-221.

Yas E1, Kelmer G, Shipov A, Ben-Oz J, Segev G. Successful transendoscopic oesophageal mass ablation in two dogs with Spirocerca lupi associated oesophageal sarcoma. J Small Anim Pract. 2013 Sep;54(9):495-8. doi: 10.1111/jsap.12076. Epub 2013 May 6.

Berube D1, Scott-Moncrieff JC, Rohleder J, Vemireddi V. Primary esophageal squamous cell carcinoma in a cat. J Am Anim Hosp Assoc. 2009 Nov-Dec;45(6):291-5.

Ranen, E., Shamir, M. H., Shahar, R., & Johnston, D. E. (2004). Partial esophagectomy with single layer closure for treatment of esophageal sarcomas in 6 dogs. Vet Surg, 33(4), 428-434. doi: 10.1111/j.1532-950X.2004.04062.x

Ranen, E., Dank, G., Lavy, E., Perl, S., Lahav, D., & Orgad, U. (2008). Oesophageal sarcomas in dogs: histological and clinical evaluation. Vet J, 178(1), 78-84. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.06.024

Lavy, E., Harrus, S., Mazaki-Tovi, M., Bark, H., Markovics, A., Hagag, A., Aizenberg I, Aroch, I. (2003). Spirocerca lupi in dogs: prophylactic effect of doramectin. Res Vet Sci, 75(3), 217-222.

Cui Z1, Tian Y2, He B3, Li H3, Li D3, Liu J3, Cai H3, Lou J3, Jiang H3, Shen X3, Peng K3. Associated factors of radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy in 186 elderly patients with esophageal cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Sep 15;8(9):16646-51. eCollection 2015.

Lobetti, R. (2012). Successful resolution of oesophageal spirocercosis in 20 dogs following daily treatment with oral doramectin. Vet J, 193(1), 277-278. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.09.002

Frowde PE1, Battersby IA, Whitley NT, Elwood CM. Oesophageal disease in 33 cats.J Feline Med Surg. 2011 Aug;13(8):564-9. doi: 10.1016/j.jfms.2011.04.004. Epub 2011 Jul 20.

Spechler SJ1. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. JAMA. 2013 Aug 14;310(6):627-36. doi: 10.1001/jama.2013.226450.

Gibson CJ1, Parry NM, Jakowski RM, Cooper J. Adenomatous polyp with intestinal metaplasia of the esophagus (Barrett esophagus) in a dog. Vet Pathol. 2010 Jan;47(1):116-9. doi: 10.1177/0300985809352973.

Roerecke M, Shield KD, Higuchi S, Yoshimura A, Larsen E, Rehm MX, Rehm J Estimates of alcohol-related oesophageal cancer burden in Japan: systematic review and meta-analyses..Bull World Health Organ. 2015 May 1;93(5):329-338C. doi: 10.2471/BLT.14.142141. Epub 2015 Feb 24.

Xi S1, Inchauste S1, Guo H2, Shan J3, Xiao Z4, Xu H5, Miettinen M6, Zhang MR1, Hong JA1, Raiji MT1, Altorki NK7, Casson AG8, Beer DG9, Robles AI10, Bowman ED10, Harris CC10, Steinberg SM11, Schrupp DS1 Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-217 during esophageal adenocarcinogenesis.Oncogene. 2015 Feb 23. doi: 10.1038/onc.2015.10. [Epub ahead of print]

Rubenstein, J. H., & Shaheen, N. J. (2015). Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053

A. K. Patnaik A. I. Hurvitz and G. F. Johnson. Canine Gastrointestinal Neoplasms. Vet. Pathol. 14: 547-555 (1977)

Seim-Wikse, T., Jorundsson, E., Nodtvedt, A., Grotmol, T., Bjornvad, C. R., Kristensen, A. T., & Skancke, E. (2013). Breed predisposition to canine gastric carcinoma--a study based on the Norwegian canine cancer register. *Acta Vet Scand*, 55, 25. doi: 10.1186/1751-0147-55-25

Sasajima K, Kawachi T, Sano T, Sugimura T, Shimosato Y. Esophageal and gastric cancers with metastases induced in dogs by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. J Natl Cancer Inst. 1977 Jun;58(6):1789-94.

Erin C. Bridgeford, Robert P. Marini, Yan Feng, Nicola M.A. Parry, Barry Rickman, James G. Fox (2008).Gastric Helicobacter species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis.Veterinary Immunology and Immunopathology, Volume 123, Issues 1–2, 15 May 2008, Pages 106-113

Bertone ER, Snyder LA, Moore AS. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. Am J Epidemiol 2002; 156(3):268-73.

Louwerens M, London CL, Pedersen NC et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. J Vet Intern Med 2005; 19:329-35.

Head KW, Cullen JM, Dubielzig RR, Else RW, Misdorp W, Patnaik AK, Tateyama S, Van Der Gaag I. Histological Classification of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals. Second Series. WHO, Armed Forces Institute of Pathology; Washington, D.C: 2003.

Roth L, King JM. Mesenteric and omental sclerosis associated with metastases from gastrointestinal neoplasia in the dog. J. Small, Anim. Pract. 1990;31 (1):27–30

De Brito Galvao JF1, Pressler BM, Freeman LJ, Rohleder JJ, Burgess RC, Ramos-Vara JA. Mucinous gastric carcinoma with abdominal carcinomatosis and hypergastrinemia in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2009 Jul-Aug;45(4):197-202.

Dell'Orco M1, Bertazzolo W, Vergine M, Ferla M, Pozzo S, Rondena M, Roccabianca P. Gastric mucinous adenocarcinoma with cutaneous metastases in a dog: diagnosis by fine-needle aspiration cytology.J Small Anim Pract. 2005 Sep;46(9):449-53.

Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF. Canine gastric adenocarcinoma.Vet Pathol. 1978 Sep;15(5):600-7.

Swann HM1, Holt DE.Canine gastric adenocarcinoma and leiomyosarcoma: a retrospective study of 21 cases (1986-1999) and literature review. J Am Anim Hosp Assoc. 2002 Mar-Apr;38(2):157-64.

Turk MAM, Gallina AM, Russell TS: Nonhematopoietic gastrointestinal neoplasia in cats: a retrospective study of 44 cases. *Vet Pathol* 18:614–620,1981

Cribb AE.: Feline gastrointestinal adenocarcinoma: a review and retrospective study. *Can Vet J* 29:709–712, 1988

D. Frost, J. Lasota and M. Miettinen (2003). Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: A histopathologic, immunoistochemical and molecular genetic study of 50 cases. *Veterinary pathology online*.

Morini M1, Bettini G, Preziosi R, Mandrioli L. C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *J Histochem Cytochem*. 2004 May;52(5):705-8.

Russell KN1, Mehler SJ, Skorupski KA, Baez JL, Shofer FS, Goldschmidt MH. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *J Am Vet Med Assoc*. 2007 May 1;230(9):1329-33.

Maas CP1, ter Haar G, van der Gaag I, Kirpensteijn J. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Vet Surg*. 2007 Jun;36(4):302-13.

Tetuo Mikami MDa,b,*, Yuta Nemoto MDc,d, Yoshiko Numata BSc b, Kiyomi Hana b, Norihiro Nakada MDb, Masaaki Ichinoe MDb, Yoshiki Murakumo MDb, Isao Okayasu MDb. Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and α -smooth muscle actin expression (2013). *Human pathology*.

Hayes S1, Yuzbasiyan-Gurkan V, Gregory-Bryson E, Kiupel M. Classification of canine nonangiogenic, nonlymphogenic, gastrointestinal sarcomas based on microscopic, immunohistochemical, and molecular characteristics. *Vet Pathol*. 2013 Sep;50(5):779-88. doi: 10.1177/0300985813478211. Epub 2013 Mar 1.

Hanazono K1, Fukumoto S, Hirayama K, Takashima K, Yamane Y, Natsuhori M, Kadosawa T, Uchida T. Predicting metastatic potential of gastrointestinal stromal tumors in dog by ultrasonography. *J Vet Med Sci*. 2012 Nov;74(11):1477-82. Epub 2012 Jun 8.

Patterson-Kane JC1, Kugler BP, Francis K. The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *J Comp Pathol*. 2004 Feb-Apr;130(2-3):220-2.

Mahony OM1, Moore AS, Cotter SM, Engler SJ, Brown D, Penninck DG. Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *J Am Vet Med Assoc*. 1995 Dec 15;207(12):1593-8.

Gustafson TL1, Villamil A, Taylor BE, Flory A. A retrospective study of feline gastric lymphoma in 16 chemotherapy-treated cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2014 Jan-Feb;50(1):46-52. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5989. Epub 2013 Nov 11.

Couto CG1, Rutgers HC, Sherding RG, Rojko J. Gastrointestinal lymphoma in 20 dogs. A retrospective study. *J Vet Intern Med*. 1989 Apr-Jun;3(2):73-8.

Lingard AE1, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Krockenberger M, Churcher RK, Canfield PJ, Barrs VR. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J Feline Med Surg*. 2009 Aug;11(8):692-700. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.021. Epub 2009 Jul 2.

Heather M. Swann, VMD, Diplomate ACVSDavid E. Holt, BVSc, Diplomate ACVS Canine Gastric Adenocarcinoma and Leiomyosarcoma: A Retrospective Study of 21 Cases (1986-1999) and Literature Review *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:157–164

Beaudry D1, Knapp DW, Montgomery T, Sandusky GS, Morrison WB, Nelson RW. Hypoglycemia in four dogs with smooth muscle tumors. *J Vet Intern Med*. 1995 Nov-Dec;9(6):415-8.

Kapatkin AS1, Mullen HS, Matthiesen DT, Patnaik AK. Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). *J Am Vet Med Assoc*. 1992 Oct 1;201(7):1077-9.

MacEwen EG, Patnaik AK, Johnson GF, Hurvitz AI, Erlandson RA, Lieberman PH. Extramedullary plasmacytoma of the gastrointestinal tract in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1984 Jun 1;184(11):1396-8.

Fant P1, Caldin M, Furlanello T, De Lorenzi D, Bertolini G, Bettini G, Morini M, Masserdotti C. Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog--a case report. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2004 Sep-Oct;51(7-8):358-62.

Terragni R1, Vignoli M2, van Bree HJ3, Gaschen L4, Saunders JH3. Diagnostic imaging and endoscopic finding in dogs and cats with gastric tumors: a review. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2014 Dec;156(12):569-76. doi: 10.1024/0036-7281/a000652.

M. Frances, A. E. Lane* and Z. M. Lenard*Perth Veterinary Oncology, Osborne Park, Western Australia, AustraliaDepartment of Radiology, Veterinary Imaging Centre.Sonographic features of gastrointestinal lymphoma in 15 dogs.*Journal of Small Animal Practice* (2013) 54, 468–474

Julien Dandrieux Dr med vet, BSc, DipACVIM Faculty of Veterinary and Agricultural Sciences, University of Melbourne ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF GASTRIC AND DUODENAL NEOPLASIA: HOW TO MAXIMISE RETURNS ANZCVS Science Week 2015 Small Animal Medicine and Surgery Chapters 1

Marolf AJ1, Bachand AM, Sharber J, Twedt DC.J Comparison of endoscopy and sonography findings in dogs and cats with histologically confirmed gastric neoplasia.*Small Anim Pract*. 2015 May;56(5):339-44. doi: 10.1111/jsap.12324. Epub 2015 Jan 27.

Ugo Bonfanti, DVM; Walter Bertazzolo, DVM; Enrico Bottero, DVM; Davide De Lorenzi, DVM; Laura Marconato, DVM; Carlo Masserdotti, DVM; Andrea Zatelli, DVM; Eric Zini, DVM, PhD Diagnostic value of cytologic examination of gastrointestinal tract tumors in dogs and cats: 83 cases (2001–2004) *Journal of the American Veterinary Medical Association*October 1, 2006, Vol. 229, No. 7, Pages 1130-1133doi: 10.2460/javma.229.7.1130

Riondato F1, Miniscalco B2, Berio E2, Lepri E3, Rossi S4, Bottero E5. Diagnosis of canine gastric adenocarcinoma using squash preparation cytology. *Vet J*. 2014 Sep;201(3):390-4. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.04.021. Epub 2014 May 6.

César Serrano and Suzanne GeorgeRecent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors*Ther Adv Med Oncol*. 2014 May; 6(3): 115–127.doi: 10.1177/1758834014522491

Irie M1, Takeuchi Y, Ohtake Y, Suzuki H, Nagata N, Miyoshi T, Kagawa Y, Yamagami T. Imatinib mesylate treatment in a dog with gastrointestinal stromal tumors with a c-kit mutation. *J Vet Med Sci*. 2015 Dec 1;77(11):1535-9. doi: 10.1292/jvms.15-0096. Epub 2015 Jun 12.

V.E Valli, P.H Kass, M.San Myint and F.Scott. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate and treatment with survival. *Vet Pathology* 2013 50:738

Laurel E.Williams, Amy F.Pruitt and Donald Thrall. Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma First published online: 12 AUG 2010 DOI: 10.1111/j.1740-8261.2010.01723.x© 2010 Veterinary Radiology & Ultrasound

Foy DS1, Bach JF. Endoscopic polypectomy using endocautery in three dogs and one cat. J Am Anim Hosp Assoc. 2010 May-Jun;46(3):168-73.

Von Babo V1, Eberle N, Mischke R, Meyer-Lindenberg A, Hewicker-Trautwein M, Nolte I, Betz D.Canine non-hematopoietic gastric neoplasia. Epidemiologic and diagnostic characteristics in 38 dogs with post-surgical outcome of five cases. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2012;40(4):243-9.

Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL, et al. Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988–1996). Eur J Comp Gastroenterol 1999;4: 5–11.

World Health Organization.Cancer:Fact Sheet No 297. WHO. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Accessed: May 21, 2015.

American Cancer Society. What are the key statistics about stomach cancer?. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-key-statistics>. Accessed: May 21, 2015.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Stomach Cancer. National Cancer Institute. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed: May 21, 2015

Crowe S. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. Curr Opin Gastroenterol. 2005 Jan;21(1):32-8.

Buyukasik K1, Sevinc MM, Gunduz UR, Ari A, Gurbulak B, Toros AB, Bektas H. Upper gastrointestinal tract polyps: what do we know about them? Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(7):2999-3001.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2002. 120.

[Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer: Version 3.2015. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Accessed: May 21, 2015.

Sindelar WG, Kinsella TJ. Randomized trial of resection and intraoperative radiotherapy in locally advanced gastric cancer. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol. 1987. 6:A357.

Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. Lancet. 1994 May 28. 343(8909):1309-12

Cunningham D1, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants.Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancerN Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11-20.

A. K.Patnaik, S.K. Liu and G.F Johnson Feline Intestinal Adenocarcinoma A Clinicopathologic Study of 22 CasesVet. Pathol. 13: 1-10 (1976)

Kerry Risetto, DVM, MS, J. Armando Villamil, DVM, MS, Kim A. Selting, DVM, MS, Diplomate ACVIM (Oncology), Jeff Tyler, DVM, MPVM, PhD, Diplomate ACVIM (Large Animal Internal Medicine)*, Carolyn J. Henry, DVM, MS, DACVIM (Oncology) Recent Trends in Feline Intestinal Neoplasia: an Epidemiologic Study of 1,129 Cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004(J Am Anim Hosp Assoc 2011; 47:28–36. DOI 10.5326/JAAHA-MS-5554)

Carreras JK1, Goldschmidt M, Lamb M, McLearn RC, Drobatz KJ, Sørensen KU. Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997-2000). J Vet Intern Med. 2003 May-Jun;17(3):326-31.

Ragaini L1, Aste G, Cavicchioli L, Boari A. Inflammatory bowel disease mimicking alimentary lymphosarcoma in a cat. Vet Res Commun. 2003 Sep;27 Suppl 1:791-3.

Gieger T1. Alimentary lymphoma in cats and dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011 Mar;41(2):419-32. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.02.001.

Barrs VR1, Beatty JA. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. J Feline Med Surg. 2012 Mar;14(3):182-90. doi: 10.1177/1098612X12439265.

Lingard AE1, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Krockenberger M, Churcher RK, Canfield PJ, Barrs VR. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. J Feline Med Surg. 2009 Aug;11(8):692-700. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.021. Epub 2009 Jul 2.

Crawshaw J1, Berg J, Sardinas JC, Engler SJ, Rand WM, Ogilvie GK, Spodnick GJ, O'Keefe DA, Vail DM, Henderson RA. Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. J Am Anim Hosp Assoc. 1998 Nov-Dec;34(6):451-6.

Esplin DG1, Wilson SR. Gastrointestinal adenocarcinomas metastatic to the testes and associated structures in three dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 1998 Jul-Aug;34(4):287-90.

Church EM1, Mehlhaff CJ, Patnaik AK. Colorectal adenocarcinoma in dogs: 78 cases (1973-1984). J Am Vet Med Assoc. 1987 Sep 15;191(6):727-30.

Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF. Canine intestinal adenocarcinoma and carcinoid. Vet Pathol. 1980 Mar;17(2):149-63.

Kosovsky JE1, Matthiesen DT, Patnaik AK. Small intestinal adenocarcinoma in cats: 32 cases (1978-1985). J Am Vet Med Assoc. 1988 Jan 15;192(2):233-5.

Paoloni MC1, Penninck DG, Moore AS. Ultrasonographic and clinicopathologic findings in 21 dogs with intestinal adenocarcinoma. Vet Radiol Ultrasound. 2002 Nov-Dec;43(6):562-7.

Carolyn Henry Chamisa Herrera Mast Cell Tumors in Cats Clinical update and possible new treatment avenues J Feline Med Surg. 2013 Jan;15(1):41-7.

Sabattini S1, Giantin M2, Barbanera A1, Zorro Shahidian L2, Dacasto M2, Zancanella V2, Prata D3, Trivigno E4, Bettini G5. Feline intestinal mast cell tumours: clinicopathological characterisation and KIT mutation analysis. J Feline Med Surg. 2015 Apr 27. pii: 1098612X15581205.

Halsey CH1, Powers BE, Kamstock DA. Feline intestinal sclerosing mast cell tumour: 50 cases (1997-2008). Vet Comp Oncol. 2010 Mar;8(1):72-9.

- Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 2000 Jan 15;216(2):222-6.
- Bagley RS¹, Levy JK, Malarkey DE. Hypoglycemia associated with intra-abdominal leiomyoma and leiomyosarcoma in six dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Jan 1;208(1):69-71.
- Cohen M¹, Post GS, Wright JC. Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J Vet Intern Med.* 2003 Jan-Feb;17(1):107-10.
- Kupanoff PA¹, Popovitch CA, Goldschmidt MH. Colorectal plasmacytomas: a retrospective study of nine dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006 Jan-Feb;42(1):37-43.
- T. Sako, E. Uchida, M. Okamoto, E. Yamamoto, Y. Kagawa, T. Yoshino, K. Hirayama and H. Taniyama. Immunohistochemical Evaluation of a Malignant Intestinal Carcinoid in a Dog *Vet Pathol* 40:212–215 (2003)
- Sykes GP, Cooper BJ. Canine intestinal carcinoids. *Vet Pathol.* 1982 Mar;19(2):120-31.
- MacDonald JM¹, Mullen HS, Moroff SD. Adenomatous polyps of the duodenum in cats: 18 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1993 Feb 15;202(4):647-51.
- Stimson EL, Cook WT, Smith MM, Forrester SD, Moon ML, Saunders GK. Extraskelatal osteosarcoma in the duodenum of a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000 Jul-Aug;36(4):332-6.
- Sharpe A¹, Cannon MJ, Lucke VM, Day MJ. Intestinal haemangiosarcoma in the cat: clinical and pathological features of four cases. *J Small Anim Pract.* 2000 Sep;41(9):411-5.
- Gaschen L¹. Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011 Mar;41(2):329-44. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.01.002. Epub 2011 Mar 3.
- Laurenson MP, Skorupski KA, Moore PF, Zwingerberger AL. Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011 May-Jun;52(3):330-4. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01792.x. Epub 2011 Jan 4.
- Sharkey LC¹, Seelig DM, Overmann J. All lesions great and small, part 2. Diagnostic cytology in veterinary medicine. *Diagn Cytopathol.* 2014 Jun;42(6):544-52. doi: 10.1002/dc.23090. Epub 2014 Feb 19.
- Coleman KA¹, Berent AC, Weisse CW. Endoscopic mucosal resection and snare polypectomy for treatment of a colorectal polypoid adenoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 2014 Jun 15;244(12):1435-40. doi: 10.2460/javma.244.12.1435.
- Morello E¹, Martano M, Squassino C, Iussich S, Caccamo R, Sammartano F, Zabarino S, Bellino C, Pisani G, Buracco P. Transanal pull-through rectal amputation for treatment of colorectal carcinoma in 11 dogs. *Vet Surg.* 2008 Jul;37(5):420-6. doi: 10.1111/j.1532-950X.2008.00404.x.
- Kobayashi M¹, Sugisaki O, Ishii N, Yamada O, Ito K, Kuroki S, Sasaki Y, Ono K, Washizu T, Bonkobara M. Canine intestinal mast cell tumor with c-kit exon 8 mutation responsive to imatinib therapy. *Vet J.* 2012 Jul;193(1):264-7. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.10.027. Epub 2011 Dec 5.
- Stein TJ¹, Pellin M, Steinberg H, Chun R. Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010 Nov-Dec;46(6):413-7.
- Collette SA^{1,2}, Allstadt SD^{3,4}, Chon EM⁵, Smith AN⁶, Garrett LD⁷, Choy K^{8,9}, Rebhun RB³, Rodriguez CO Jr³, Skorupski KA³. Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma

with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). *Vet Comp Oncol.* 2015 Jun 25. doi: 10.1111/vco.12158. [Epub ahead of print]

Arteaga TA1, McKnight J, Bergman PJ. A review of 18 cases of feline colonic adenocarcinoma treated with subtotal colectomies and adjuvant carboplatin. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012 Nov-Dec;48(6):399-404. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5807. Epub 2012 Oct 1.

E.Spugnini, M.Gargiulo, R.Assin, A.D'avino, P.mellone, G.Citro, P.Cardelli, A.Baldi.Adjuvant Carboplatin for the Treatment of Intestinal Carcinoid in a DogIn Vivo. 2008 Nov-Dec;22(6):759-61.

McEntee MF, Cates JM, Neilsen N.Cyclooxygenase-2 expression in spontaneous intestinal neoplasia of domestic dogs.*Vet Pathol.* 2002 Jul;39(4):428-36.

Frank JD, Reimer SB, Kass PH, Kiupel M.Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma.*J Am Anim Hosp Assoc.* 2007 Nov-Dec;43(6):313-21.

Green ML1, Smith JD, Kass PH. Surgical versus non-surgical treatment of feline small intestinal adenocarcinoma and the influence of metastasis on long-term survival in 18 cats (2000-2007).*Can Vet J.* 2011 Oct;52(10):1101-5.

Gillespie V1,Baer K,Farrelly J, Craft D, Luong R. Canine gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical expression of CD34 and examination of prognostic indicators including proliferation markers Ki67 and AgNOR. *Vet Pathol.* 2011 Jan;48(1):283-91. doi: 10.1177/0300985810380397. Epub 2010 Sep 8.

Blanchard DK1, Budde JM, Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB, Foster RS Jr, Skandalakis JE. Tumors of the small intestine. *World J Surg.* 2000 Apr;24(4):421-9.

Haselkorn T1, Whittemore AS, Lilienfeld DE Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control.* 2005 Sep;16(7):781-7.

Rim SH1, Seeff L, Ahmed F, King JB, Coughlin SS. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.*Cancer.* 2009 May 1;115(9):1967-76. doi: 10.1002/cncr.24216.

Siegel R1, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208. Epub 2014 Jan 7.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer. National Cancer Institute. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Accessed: May 14, 2015.

Aune D1, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011 Nov 10;343:d6617. doi: 10.1136/bmj.d6617.

Cho E1, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EL. Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer.*Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):413-9. doi: 10.3945/ajcn.111.022145. Epub 2012 Jan 4.

Tsoi KK1, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies.*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;7(6):682-688.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.016. Epub 2009 Feb 24.

- Sullivan M, Lee R, Fisher EW, Nash AS, McCandlish IA. A study of 31 cases of gastric carcinoma in dogs. *Vet Rec.* 1987 Jan 24;120(4):79-83.
- Priester WA, McKay FW. The occurrence of tumors in domestic animals. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1980 Nov;(54):1-210.
- Brunnert SR1, Dee LA, Herron AJ, Altman NH. Gastric extramedullary plasmacytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1992 May 15;200(10):1501-2.
- Lee HC1, Kim JH, Jee CH, Lee JH, Moon JH, Kim NH, Sur JH, Cho KW, Kang BT, Ha J, Jung DI. A case of gastric adenocarcinoma in a Shih Tzu dog: successful treatment of early gastric cancer. *J Vet Med Sci.* 2014 Jul;76(7):1033-8. Epub 2014 Mar 20.
- Bellah JR1, Ginn PE. Gastric leiomyosarcoma associated with hypoglycemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996 Jul-Aug;32(4):283-6.
- Seiler G., Mai W. The stomach. In: *BSAVA Manual of canine and feline abdominal imaging.* Eds R.O'Brien, F.Barr. British small animal veterinary association, Gloucester, 2009, 87-109.
- Lana SE1, Jackson TL, Burnett RC, Morley PS, Avery AC. Utility of polymerase chain reaction for analysis of antigen receptor rearrangement in staging and predicting prognosis in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 2006 Mar-Apr;20(2):329-34.
- Penninck DG1, Moore AS, Gliatto J. Ultrasonography of canine gastric epithelial neoplasia. *Vet Radiol Ultrasound.* 1998 Jul-Aug;39(4):342-8.
- Myers N. C., Penninck D. G. Ultrasonographic diagnosis of gastrointestinal smooth muscle tumors in the dog. *Vet.Radiol.Ultrasound* 1994, 35: 391-397.
- Beck JA1, Simpson DS. Surgical treatment of gastric leiomyoma in a dog. *Aust Vet J.* 1999 Mar;77(3):161-3.
- Elliott GS, Stoffregen DA, Richardson DC, Blevins WE, Richardson RC. Surgical, medical, and nutritional management of gastric adenocarcinoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Jul 1;185(1):98-101.
- Sellon RK1, Bissonnette K, Bunch SE. Long-term survival after total gastrectomy for gastric adenocarcinoma in a dog. *J Vet Intern Med.* 1996 Sep-Oct;10(5):333-5.
- Engle GC, Brodey RS. A retrospective study of 395 feline neoplasms. *J Am Anim Hosp Assoc* 1969;5:21-31.
- Valerius KD1, Powers BE, McPherron MA, Hutchison JM, Mann FA, Withrow SJ. Adenomatous polyps and carcinoma in situ of the canine colon and rectum: 34 cases (1982-1994). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997 Mar-Apr;33(2):156-60.
- Mukaratirwa S1, de Witte E, van Ederen AM, Nederbragt H. Tenascin expression in relation to stromal tumour cells in canine gastrointestinal epithelial tumours. *J Comp Pathol.* 2003 Aug-Oct;129(2-3):137-46.
- Van den Steen N1, Berlato D, Polton G, Dobson J, Stewart J, Maglennon G, Hayes AM, Murphy S. Rectal lymphoma in 11 dogs: a retrospective study. *J Small Anim Pract.* 2012 Oct;53(10):586-91. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01258.x. Epub 2012 Aug 8.
- Head KW, Else RW, Dubielzig RR: Tumors of the intestines. In Meuten DJ, editor: *Tumors in domestic animals*, ed 4, Ames, Iowa, 2002, Iowa State Press.
- Frances M1, Lane AE, Lenard ZM. Sonographic features of gastrointestinal lymphoma in 15 dogs. *J Small Anim Pract.* 2013 Sep;54(9):468-74. doi: 10.1111/jsap.12117. Epub 2013 Jul 25.

Hobbs J1, Sutherland-Smith J1, Penninck D1, Jennings S1, Barber L1, Barton B2. Ultrasonographic features of canine gastrointestinal stromal tumors compared to other gastrointestinal spindle cell. Vet Radiol Ultrasound. 2015 Jul-Aug;56(4):432-8. doi: 10.1111/vru.12253. Epub 2015 Apr 1.

Danova NA1, Robles-Emanuelli JC, Bjorling DE. Surgical excision of primary canine rectal tumors by an anal approach in twenty-three dogs. Vet Surg. 2006 Jun;35(4):337-40.

Swiderski J1, Withrow S. A novel surgical stapling technique for rectal mass removal: a retrospective analysis. J Am Anim Hosp Assoc. 2009 Mar-Apr;45(2):67-71.

RINGRAZIAMENTI

Prima di tutti vorrei ringraziare la Dott.ssa Marchetti per essermi stata di grande aiuto durante questo lungo percorso, sia per il lavoro di tesi che durante le ore di pratica in clinica. Grande esempio di professionalità e amore per il proprio lavoro. Grazie di cuore.

Grazie al Dottor Pierini, il tuo aiuto durante questi anni e durante la stesura di questo lavoro è stato indispensabile e fondamentale. Grazie di tutto.

Grazie alla Prof.ssa Citi per avermi seguita durante tutto il lavoro di tesi.

Grazie al Dottor Pisani ed a tutto il centro veterinario per avermi dato la disponibilità di inserire in questo lavoro casi provenienti dalla loro struttura.

Il ringraziamento più grande va alla mia famiglia, i miei genitori e a mia sorella Federica. Senza di voi adesso non sarei qui. Grazie per aver condiviso con me le grandi gioie e soddisfazioni di questi anni, ma anche per avermi supportato e incoraggiato nei momenti difficili.

Grazie alla mia complice di vita Letizia, grande amica da sempre. Grazie per esserci ora e per esserci sempre stata.

Grazie alle mie amiche Laura e Ilaria. Abbiamo condiviso gran parte delle occasioni più importanti delle nostre vite e sono fiera e felice di poter condividere anche questo mio traguardo con voi.

Grazie a tutta “la fila dei ciui” mitici compagni negli anni del liceo. Sono contenta di dire alle persone che ci avevano simpaticamente attribuito questo soprannome, che tutti noi siamo riusciti a raggiungere dei grandi risultati sia nello studio, nella professione che nella vita. Grazie “ciuini” miei.

Grazie alle mie amiche di studio Costanza, Irene, Valentina, Cristina. Questo lungo percorso lo abbiamo iniziato e portato avanti insieme. Rimarrete sempre uno dei più bei ricordi di questi anni universitari.

Grazie al gruppo delle “Vetrinaie”, è sempre un piacere ritrovarsi con voi.

Grazie a Francesco, dal primo anno di STPA fino ad oggi, abbiamo iniziato e finito insieme, è stato un piacere.

Grazie ai mitici marchettini, ognuno a modo proprio mi ha lasciato un bellissimo ricordo, siamo riusciti a creare un grande gruppo, siamo una bella squadra. Mi mancherete.

Un piccolo grazie in più alle mie tre gioie: Eleonora G, Eleonora M e Fiorenza.

A tutti gli amici incontrati durante questi anni universitari. Grazie.

A me stessa, per essere stata in grado di portare a termine questo percorso infinito e per essere sempre riuscita a proseguire ed andare avanti meglio di prima, nonostante le mille difficoltà che si sono presentate. Grazie per aver realizzato il sogno che avevi da bambina.

Infine ringrazio te, Antonio. Ci siamo ritrovati quasi al termine di questa strada ma è come se tu ne avessi sempre fatto parte. Il caso ha voluto che condividessimo quasi simultaneamente i nostri traguardi universitari, nonostante la lontananza e i pensieri per i tuoi studi sei sempre stato in grado di consolarmi, incoraggiarmi e starmi vicino in ogni situazione. La serenità con cui raggiungo questo momento la devo anche a te. Questa esperienza mi ha fatto capire che non ci sarà ostacolo o difficoltà che non saremo in grado di superare INSIEME. Grazie.